

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1935

---

THÈSE

N°

802

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean BRAILLON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris  
Né le 11 Décembre 1907, à Amiens (Somme)

---

# LES AGRANULOCYTOSES DE L'AUROTHÉRAPIE

---

*Président : A. LEMIERRE, Professeur*

---

PARIS  
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS  
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

---

1935



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1935

---

THÈSE

N°

---

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean BRAILLON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris  
Né le 11 Décembre 1907, à Amiens (Somme)

---

LES AGRANULOCYTOSES  
DE L'AUROTHÉRAPIE

---

*Président : A. LEMIERRE, Professeur*

---

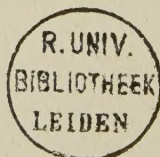
PARIS  
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS  
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

---

1935

## I. — PROFESSEURS

|                                                                  |                   |
|------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                  | MM.               |
| Anatomie .....                                                   | ROUVIÈRE.         |
| Physiologie .....                                                | Léon BINET.       |
| Physique médicale .....                                          | STROHL.           |
| Chimie médicale .....                                            | DESGREZ.          |
| Bactériologie .....                                              | Robert DEBRÉ.     |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....               | BRUMPT.           |
| Pathologie médicale et générale .....                            | BAUDOUIN.         |
| Pathologie chirurgicale.....                                     | CHEVASSU.         |
| Anatomie pathologique .....                                      | ROUSSY.           |
| Histologie.....                                                  | CHAMPY.           |
| Pharmacologie et matière médicale .....                          | TIFFENEAU.        |
| Thérapeutique .....                                              | HARVIER.          |
| Hygiène et médecine préventive .....                             | TANON.            |
| Médecine légale .....                                            | BALTHAZARD.       |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                 | LAIGNEL-LAVASTINE |
| Pathologie expérimentale et comparée.....                        | FIESSINGER.       |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie.....                    | Maurice VILLARET  |
| Clinique médicale .....                                          | LOEPER.           |
|                                                                  | CARNOT.           |
|                                                                  | CLERC.            |
|                                                                  | Marcel LABBÉ.     |
| Hygiène et clinique de la première enfance.....                  | LEREBOULLET.      |
| Clinique des maladies des enfants .....                          | NOBÉCOURT.        |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale .. | H. CLAUDE.        |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....            | GOUGEROT.         |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                   | GUILLAIN.         |
| Clinique des maladies infectieuses.....                          | LEMIERRE.         |
|                                                                  | CUNÉO.            |
| Clinique chirurgicale .....                                      | GOSSET.           |
|                                                                  | GRÉGOIRE.         |
|                                                                  | LENORMANT.        |
| Clinique ophtalmologique .....                                   | TERRIEN.          |
| Clinique urologique .....                                        | MARION.           |
|                                                                  | BRINDEAU.         |
| Clinique d'accouchements.....                                    | COUVELAIRE        |
|                                                                  | JEANNIN.          |
| Clinique gynécologique .....                                     | N...              |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....               | OMBRÉDANNE.       |
| Clinique thérapeutique médicale .....                            | RATHERY.          |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                          | LEMAITRE.         |
| Clinique thérapeutique chirurgicale.....                         | Pierre DUVAL.     |
| Clinique propédeutique .....                                     | SERGEANT.         |
| Clinique de la Tuberculose .....                                 | BEZANÇON.         |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....             | MATHIEU.          |
|                                                                  | HOVELACQUE.       |
|                                                                  | MULON.            |
| Professeurs sans chaire .....                                    | OLIVIER.          |
|                                                                  | VERNE.            |
|                                                                  | MOCQUOT.          |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.  
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.  
 BOULIN ..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD..... Histologie.  
 CATHALA ..... Pathologie médicale.  
 CHEVALLIER .... Pathologie médicale.  
 DOGNON..... Physique.  
 FEY ..... Urologie.  
 GALLIARD..... Parasitologie.  
 GASTINEL..... Bactériologie.  
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie  
 chirurgicale.  
 GAYET ..... Physiologie.  
 GIROUD..... Histologie.  
 HAGUENAU .... Pathologie médicale.  
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.  
 HAZARD ..... Pharmacologie.  
 HUGUENIN ..... Anatomie pathologique.  
 JOANNON ..... Hygiène.  
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.  
 LACOMME ..... Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOU... Obstétrique  
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médica  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale  
 LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY..... Pharmacologie.  
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie  
 MOREAU ..... Pathologie médicale.  
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
 OBERLING..... Anatomie pathologique.  
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.  
 PIÉDELIEVRE... Médecine légale.  
 PORTES ..... Obstétrique.  
 RICHET ..... Physiologie.  
 SANNIÉ..... Chimie biologique.  
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.  
 TROISIER ..... Pathologie expérimentale  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 VIGNES ..... Obstétrique.  
 WILMOTH ..... Pathologie chirurgicale.  
 J. BEZANÇON... Hydrologie.

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.  
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

#### IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

| MM.                                |                          | MM.             |                          |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| ABRAMI .....                       | } Clinique médicale.     | BASSET .....    | } Clinique chirurgicale. |
| ALAJOUANINE ..                     |                          | BROCQ.....      |                          |
| AUBERTIN .....                     |                          | CADENAT.....    |                          |
| BRULÉ .....                        |                          | GATELLIER ..... |                          |
| CHABROL .....                      |                          | HEITZ-BOYER ... |                          |
| CHIRAY .....                       |                          | MOURE .....     |                          |
| DONZELOT .....                     |                          | QUENU .....     |                          |
| DUVOIR.....                        |                          | SCHWARTZ.....   |                          |
| LIAN .....                         |                          | VELTER .....    |                          |
| PASTEUR - VALLERY -<br>RADOT ..... |                          |                 |                          |
| SÉZARY .....                       |                          |                 |                          |
| MM.                                |                          |                 |                          |
| ECALLE .....                       | } Clinique obstétricale. |                 |                          |
| GUÉNIOT .....                      |                          |                 |                          |
| LE LORIER.....                     |                          |                 |                          |
| LÉVY-SOLAL ....                    |                          |                 |                          |
| METZGER .....                      |                          |                 |                          |

#### V. — CHARGÉS DE COURS

| MM.                         |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé ..... | Education physique   |
| LEDOUX-LEBARD .....         | Radiologie clinique. |
| WEIL-HALLÉ .....            | Puériculture.        |
| FREY.....                   | Stomatologie.        |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

## A MON PÈRE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris  
Médecin des Hôpitaux d'Amiens mort à la guerre

*Mon premier maître et  
mon idéal.*

## A TOUS LES MIENS

## A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de clinique des maladies infectieuses

*En témoignage de ma respectueuse affection.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE

*Qui m'a fourni les documents nécessaires à cette thèse et m'a guidé de ses conseils, en témoignage de ma reconnaissance et de mon respectueux attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

*Externat Amiens*

MONSIEUR LE DOCTEUR CHAZARAIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR HAUTEFEUILLE.

*Externat Paris*

MONSIEUR LE DOCTEUR GERNEZ.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. ÉMILE WEIL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC.

*Internat Paris*

MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE.

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUSTE (*in memoriam*).

MONSIEUR LE DOCTEUR ÉTIENNE MAY.

MONSIEUR LE DOCTEUR PAISSEAU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR CROUZON.

A MES MAÎTRES ET A MES AMIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOULONGUET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHEVALLIER.

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE.

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN.

MONSIEUR LE DOCTEUR HUBER.

MONSIEUR LE DOCTEUR LAPORTE.

MONSIEUR LE DOCTEUR REILLY.

MONSIEUR LE DOCTEUR P.-N. DESCHAMPS.

MONSIEUR LE DOCTEUR ISCH WALL.

MONSIEUR LE DOCTEUR HINAULT.

MADemoiselle ÉDITH BŒGNER.

## INTRODUCTION

L'agranulocytose constitue la complication la plus grave, la plus dramatique de l'aurothérapie. Au moment où certains auteurs discutent l'efficacité des sels d'or dans le traitement de la tuberculose, la possibilité d'accidents mortels paraît mettre en question l'existence même de l'aurothérapie. L'or semble bien être, en effet, de toutes les thérapeutiques, celle qui se complique le plus souvent d'agranulocytose.

Les agranulocytoses de l'aurothérapie, en dehors de leur importance pratique, sont intéressantes par les problèmes complexes qu'elles posent, en particulier ceux que soulève leur étiologie. Les explications simplistes comme celles qui incriminent uniquement l'emploi de trop fortes doses de sel d'or sont en effet insuffisantes. Il s'agit d'un accident lié avant tout au terrain et c'est pourquoi son intérêt n'est pas limité uniquement à une thérapeutique qui pourrait tomber en défaveur. L'aurothérapie permet d'étudier dans des conditions spéciales et souvent très favorables les agranulocytoses de la chimiothérapie. Nous croyons que de tels accidents sont destinés à

prendre de plus en plus d'importance dans l'avenir. Il semble d'ailleurs que les accidents graves soient une rançon des médications actives et souvent nous n'apprenons à les connaître que longtemps après que se sont généralisées les thérapeutiques qui les font apparaître. Les problèmes que posent les agranulocytoses de l'aurothérapie sont les mêmes que ceux qui se sont présentés pour les arsénobenzènes et le bismuth, ceux qui se présentent aujourd'hui pour l'amidopyrine ou pyramidon et ceux qui se présenteront demain pour d'autres thérapeutiques encore.

## HISTORIQUE

Notre connaissance des accidents de l'aurothérapie a passé par plusieurs phases. Bien qu'on ait pu faire remonter l'emploi de l'or en thérapeutique à Paracelse et même à la Grèce antique, ce n'est qu'en 1912 avec les travaux de Möllgaard et de Feldt qu'apparaît vraiment l'aurothérapie. En même temps qu'elle, apparaissent les premiers accidents. Au début on employa de très fortes doses de Sano-crysine (thiosulfate d'or et de sodium) jusqu'à 1 centigramme par kilogramme de poids, plusieurs jours de suite. On observa alors des accidents que l'on attribua aux toxines libérées par l'action bactéricide des sels d'or. On dut ensuite reconnaître qu'il s'agissait d'intoxication. On insistait alors sur les accidents viscéraux et surtout rénaux. Ensuite on expérimenta de nouveaux sels d'or en même temps qu'on diminuait considérablement les doses administrées. On se mit à signaler la fréquence des accidents cutanés et digestifs. Enfin les accidents sanguins attirèrent l'attention à cause de leur gravité.

Parmi ceux-ci les purpuras auriques étaient anciennement connus. Kate Frankenthal avait publié les premiers cas en 1919, mais le premier cas français

n'est signalé qu'en 1929 par Bonafé et Mollard. P. E. Weil qui leur a consacré une revue générale en 1932 en comptait une trentaine d'observations. Depuis, une quinzaine de cas nouveaux ont été publiés, parmi lesquels, les huit cas que nous avons rapportés avec Hinault à la Société de la Tuberculose.

Les agranulocytoses auriques qui sont d'un diagnostic clinique beaucoup plus difficile sont de connaissance plus récente. MM. Jacob et Douady ont publié en 1930 le premier cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine ; mais, à cause des faibles doses utilisées, ils pensèrent qu'il n'y avait sans doute qu'une coïncidence. A chaque nouvelle observation, et nous en comptons vingt-cinq avec nos cas personnels, de vives discussions éclatent au cours desquelles on incrimine les doses trop fortes, la surveillance insuffisante des malades. Il est assez curieux que malgré de longues recherches bibliographiques nous n'ayions trouvé que trois cas étrangers : en Belgique, en Amérique et au Danemark. Il est vrai que dans de nombreux pays l'aurothérapie est assez peu employée. On peut toutefois penser que beaucoup d'agranulocytoses auriques sont passé inaperçues.

## DÉFINITION

Les « agranulocytoses » de l'aurothérapie posent un problème de terminologie difficile à résoudre.

On sait en effet que Schultz, lorsqu'il a décrit le syndrome qui porte son nom lui a donné des caractères extrêmement précis : l'agranulocytose est cryptogénétique, toujours mortelle, il n'y a ni anémie, ni purpura associés. Les cas extrêmement nombreux que l'on a successivement décrits et auxquels manquent une de ces conditions n'ont pas droit d'après Schultz au qualificatif d'agranulocytose. Il élimine donc les formes curables, les formes où l'on constate du purpura ou de l'anémie, enfin tous les cas où l'on peut retrouver une étiologie. Le terme « agranulocytose de l'aurothérapie » serait donc une expression toujours condamnable. Cependant et malgré les règles de la terminologie médicale, la plupart des auteurs font rentrer dans le cadre de l'agranulocytose pure de Schultz les formes curables et les formes étiologiques. On sait d'ailleurs que les agranulocytoses causées par le novarsénobenzol et dernièrement les agranulocytoses de l'amidopyrine avaient été d'abord considérées comme des agranulocytoses cryptogénétiques. Le problème est plus

complexe encore lorsqu'il faut donner un qualificatif à ces cas qui répondent souvent à la description clinique donnée par Schultz et auxquels s'associent une anémie ou un syndrome hémorragique plus ou moins accentués. Dans les cas bien caractérisés on emploie généralement le qualificatif « d'aleucie hémorragique de Franck », parfois ceux de panmyélophthisie ou d'anémie aplastique. Mais il est fréquent d'observer, et particulièrement au cours de l'aurothérapie des cas intermédiaires entre l'aleucie hémorragique et l'agranulocytose pure de Schultz. De toutes manières il serait nécessaire de s'entendre sur le nom à donner au syndrome d'insuffisance médullaire avec leucopénie et neutropénie. Ce syndrome a une existence clinique incontestable et l'agranulocytose pure et l'aleucie hémorragique n'en sont que les formes cliniques les mieux caractérisées. On a proposé « Neutropénie », « Aleucie » et dans les pays de langue anglaise « granulopenia », « granulocytopenia » mais ces mots n'ont pas le même sens pour les différents auteurs. C'est pourquoi malgré des discussions qui se renouvellent à chaque observation présentée, le terme le plus employé continue à être celui d'« agranulocytose » ou d'« agranulocytie angina » en anglais, avec un sens beaucoup plus large que celui que lui avait donné Schultz. Ce ne serait d'ailleurs pas la première fois en médecine, que le nom d'une maladie prendrait un sens plus large ou plus restrictif que celui qu'il avait à l'origine.

## OBSERVATIONS

OBS. 1. — M<sup>me</sup> B..., 22 ans, entre dans le service le 1<sup>er</sup> avril 1932 pour tuberculose pulmonaire ayant débuté 2 mois auparavant. L'examen clinique et radiologique montre des lésions bilatérales infiltrées et nodulaires au lobe supérieur droit, nodulaires et ulcéreuses au lobe supérieur gauche. La température oscille entre 37°,5 et 39°. L'expectoration contient des bacilles de Koch. Pas d'albuminurie.

Du 5 avril au 20 avril la malade reçoit 0 gr. 10, 0 gr. 25 et 3 fois 0 gr. 50 de crisalbine (dose totale : 1 gr. 85). La dernière piqûre de 0 gr. 50 a été faite le 20 avril. Le lendemain la température monte à 39°, céphalée, inappétence, subictère des conjonctives. Le 22 avril l'ictère s'est accentué. Les urines sont rares, contiennent de l'albumine, des pigments et des sels biliaires. Les matières sont décolorées. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal. La rate est perceptible sur trois travers de doigt. La température atteint 40°,3. Les jours suivants l'ictère est encore plus intense, la température est à 40°,5. Le pouls est à 140. La malade, très abattue, se plaint d'avoir mal à la gorge. De petites ulcérations recouvertes d'un enduit blanchâtre siègent sur les deux amygdales, surtout à droite. Il n'y a aucune hémorragie. L'urée sanguine est à 0 gr. 55 pour 1.000.

Le 25 avril le premier examen de sang montre : 2.000 leucocytes par mmc. Poly. neutrophile, 1 % ; Poly. éosinophiles, 3 %. Les plaquettes paraissent être de nombre

normal sur les frottis, elles n'ont pas été numérées. Temps de saignement : 4 minutes. Signe du lacet légèrement positif. La coagulation commence à 4 minutes, est complète à 20. Le caillot se rétracte normalement.

Le 27 avril la température est descendue à 38°,9. L'angine a diminué, les urines, encore ictériques, sont plus abondantes. Un examen de sang montre que le chiffre des leucocytes est monté à 3.800 avec 63 % de poly. neutrophiles et 7 % d'éosinophiles. Une éruption érythémato-vésiculeuse apparaît le 27, et le 29 avril elle s'est étendue sur tout le corps. Elle est plus intense sur les membres, respecte le menton et les lèvres. La température de nouveau dépasse 40°. L'angine a presque disparu. L'ictère est toujours aussi intense. Les urines sont plus abondantes, elles contiennent encore des pigments biliaires mais plus d'albumine.

Du 1<sup>er</sup> au 8 mai la température s'abaisse progressivement, puis reste entre 37°,5 et 38°. L'ictère diminue progressivement. Les matières sont toujours décolorées. Le foie dépasse encore légèrement le rebord costal, la rate reste percutable. L'éruption disparaît et il se fait une desquamation généralisée. Pendant cette période les globules rouges tombent à 3.500.000, le nombre des leucocytes atteint 14.500 puis commence à décroître. Les polynucléaires neutrophiles sont à 80 %.

Mais le 6 mai le nombre des leucocytes s'est abaissé à 6.900 avec 52 % de poly neutrophiles et 14 % d'éosinophiles. Le 9 mai la température s'élève et atteint 40°,2 le 10 mai. Cependant il n'y a pas d'angine, l'ictère continue à décroître, le foie n'a pas augmenté de volume. La rate peut être palpée sous le rebord costal. Urée sanguine 0 gr. 27 ‰. L'examen du sang montre 6.400 leucocytes avec 1,5 % seulement de poly. neutrophiles et 18 % d'éosinophiles. Un séro-diagnostic pour la spirochétose ictéro-hémorragique est négatif.

|          | Hématies  | Leucocytes | Poly. neutrophiles | Myélocytes neutrophiles | Poly. éosinophiles | Poly. basophiles | Monocytes | Formes de transition | Lymphocytes | Cellules de Turk |
|----------|-----------|------------|--------------------|-------------------------|--------------------|------------------|-----------|----------------------|-------------|------------------|
| 25-4-32  | 5.200.000 | 2.000      | 1                  | 0                       | 3                  | 1                | 44        | 43                   | 3           | 0                |
| 27-4-32  | 5.200.000 | 3.800      | 63                 | 1,5                     | 7,5                | 0                | 10        | 15,5                 | 2,5         | 0                |
| 29-4-32  | 4.800.000 | 14.500     | 65                 | 0                       | 8                  | 3                | 14        | 10                   | 4           | 0                |
| 3-5-32   | 3.520.000 | 11.600     | 80                 | 0                       | 7                  | 0,3              | 8         | 2                    | 1,7         | 1                |
| 6-5-32   | 4.420.000 | 6.900      | 52                 | 0                       | 14                 | 1,5              | 14,5      | 12,5                 | 4           | 1,5              |
| 10-5-32  | 4.450.000 | 6.500      | 1,5                | 0                       | 18                 | 35               | 41        | 35                   | 5,5         | 0                |
| 11-5-32  |           |            | 29,4               | 1,4                     | 12,4               | 1,2              | 32        | 20                   | 2,4         | 1,2              |
| 12-5-32  |           | 11.700     | 52,5               | 1                       | 12                 | 0,5              | 16        | 16,5                 | 1,5         | 0                |
| 14-5-32  | 3.440.000 | 14.200     | 67                 | 4,5                     | 6,5                | 1                | 10,5      | 10                   | 0           | 0,5              |
| 16-5-32  |           | 16.800     | 67,6               | 3,2                     | 2,4                | 1,6              | 16        | 8                    | 1,2         | 0                |
| 23-5-32  | 3.260.000 | 16.000     | 68,8               | 1,5                     | 0,5                | 1                | 23,5      | 1                    | 4           | 0                |
| 31-5-32  | 3.420.000 | 16.000     | 71,5               | 0,5                     | 1                  | 0,5              | 19        | 6                    | 1           | 0,5              |
| 9-6-32   | 4.580.000 | 24.000     | 61,5               | 0                       | 7                  | 0                | 25        | 3,5                  | 3           | 0                |
| 4-7-32   | 4.420.000 | 22.000     | 69                 | 0                       | 4                  | 0,5              | 14        | 5                    | 7,5         | 0                |
| 23-8-32  | 3.670.000 | 24.500     | 67                 | 0                       | 4,5                | 1                | 16        | 2                    | 9,5         | 0                |
| 25-10-32 | 4.150.000 | 22.000     | 74                 | 2                       | 2                  | 0                | 19        | 3                    | 0           |                  |

Les 11 et 12 mai la température persiste entre 39° et 40°. Elle baisse franchement le 13 mai. Le pourcentage de polynucléaires neutrophiles redevient encore plus vite normal : 52 % le 12 mai avec 11.700 leucocytes. De nouveau l'anémie s'accroît avec un décalage de quelques jours sur la neutropénie.

Pendant les 6 mois qui suivent la malade reste fatiguée, très amaigrie, la fièvre est irrégulière. L'examen clinique et radiographique montre l'extension des lésions pulmonaires. Des examens répétés montrent qu'il n'y a pas de nouvelle neutropénie. D'autre part, malgré l'absorption quotidienne de 200 grammes de foie de veau cru et d'extraits hépatiques buvables, il persiste de l'anémie et une forte leucocytose avec éosinophilie.

La mort survient le 17 novembre après une hémoptysie.

A l'autopsie le foie ne présente que des lésions typiques de foie cardiaque, sans sclérose ni dégénérescence graisseuse. La rate est congestionnée avec des petites zones hémorragiques. La moelle osseuse costale et fémorale contient de nombreux éléments de la série granuleuse et paraît hyperplasique. En résumé, 6 mois après l'agranulocytose et l'ictère, l'examen histologique ne décèle pas de lésions des organes hématopoïétiques et du foie.

En résumé, agranulocytose pure avec ictère et érythème toxique, rémission, puis rechute à symptomatologie très fruste, guérison.

OBS. 2. — M. D..., 34 ans, entre dans le service, le 7 mai 1932, pour une tuberculose remontant à environ trois mois. L'examen clinique et radiographique montre un infiltrat et plusieurs petites cavernes à la partie moyenne du poumon droit, une pleurésie séro-fibrineuse à gauche. L'expectoration et le liquide pleural contiennent des bacilles de Koch. Le malade est très amaigri, l'anorexie complète. L'abdomen est ballonné, le foie douloureux déborde le

rebord costal. Malgré le repos complet la température demeure oscillante entre 38°,5 et 39°,5.

Du 27 mai au 17 juin, le malade reçoit 7 piqûres de crisalbine (0 gr. 10, 0 gr. 25, cinq fois 0 gr. 50). La température baisse un peu mais le malade se plaint de coliques extrêmement intenses dès la fin du mois de mai. Il n'y a pas de diarrhée ni aucun autre symptôme d'intolérance. La dernière piqûre de 0 gr. 50 de crisalbine est faite le 17 juin (dose totale 2 gr. 85). Le 18 au soir la température atteint 40°,4, le malade est très abattu.

Le 20 juin au matin, apparaît un ictère d'abord léger qui fonce d'heure en heure. Le malade est en proie à une agitation extrême, il mâchonne des mots incohérents, les membres font des mouvements incessants, désordonnés, de faible amplitude. L'abdomen est ballonné, parcouru par une circulation collatérale.

On y remarque une douzaine de bulles de la taille d'un pois qui contiennent un liquide citrin et sont entourées d'une large auréole purpurique. Une vaste ulcération peu profonde, d'aspect atone et ne saignant pas s'étend sur toute la moitié postérieure du voile du palais. Il n'y a aucune hémorragie apparente, pas de purpura, mais le signe du lacet est positif. Le malade est prostré, délirant. Les urines sont rares, albumineuses, riches en pigments biliaires. La température est à 39°,2.

L'examen du sang montre : hématies, 3.250.000 ; leucocytes, 1.600 ; poly neutrophiles, 0 ; poly éosinophiles, 3 ; monocytes, 36 ; lymphocytes, 4 ; hématies nucléées, 28 ; restes nucléaires, 29. Le nombre des plaquettes paraît normal sur les lames, elles n'ont pu être numérées.

La mort survient le même jour dans la soirée, 12 heures après l'apparition de l'ictère.

L'autopsie confirme l'existence d'une pleurésie gauche et montre dans le poumon droit un bloc de pneumonie caséeuse, excavé à sa partie moyenne. Le péritoine con-

tient un litre environ de liquide citrin. Le foie est ferme, légèrement hypertrophié. A la coupe des plages rouge-pourpre ayant environ la taille d'une lentille, extrêmement nombreuses, se détachent sur le fond du parenchyme blanc-jaunâtre. Cet aspect si particulier l'a fait qualifier par le Professeur Fiessinger de « foie porphyre ». La rate, rouge et molle, pèse 170 grammes. Les reins, les surrénales, l'intestin, les ganglions lymphatiques paraissent normaux. Enfin la moelle costale est rouge.

*Moelle osseuse costale.* — Le nombre des éléments cellulaires est peu modifié. Les polynucléaires et myélocytes neutrophiles ont complètement disparu, mais on voit quelques myélocytes et polynucléaires éosinophiles. On voit aussi quelques myéloblastes dont le noyau présente une ou plusieurs nucléoles et dont le protoplasme est homogène ou contient de fines granulations violettes. Les éléments de beaucoup les plus nombreux sont des monocytes et des lymphocytes. Hématies nucléées nombreuses, souvent de grande taille. Les cellules adipeuses et les mégacaryocytes sont d'aspect normal.

*Foie* (pour l'examen duquel nous remercions le Professeur Fiessinger et Guy Albot). — Le foie complètement bouleversé présente des lésions dégénératives très étendues surtout marquées au centre du lobule. Les cellules hépatiques sont pycnotiques avec dégénérescence atrophique du cytoplasme, elles sont dissociées par de grands foyers de suffusion hémorragique. Ces hémorragies interstitielles semblent secondaires à l'atrophie trabéculaire. On remarque aussi un certain degré de réticulose fibrillaire. Il n'y a aucune infiltration cellulaire.

Dans les régions périportales, nodules d'hyperplasie cellulaire qui donnent l'aspect d'une hépatite hyperplasique nodulaire. Léger degré de sclérose périportale et épaissement de la capsule de Glisson, quelques rares tubercules. En résumé : on constate deux sortes de lésions, une hépa-

tite dégénérative terminale, et une hyperplasie nodulaire qui a mis presque certainement plus d'un mois à se constituer.

*Rate.* — Les corpuscules de Malpighi, peu nombreux, se confondent avec la réaction lymphoïde diffuse de la pulpe splénique (nombreux lymphocytes et macrophages) grandes plages d'hyalinisation où l'on distingue des sinus ectasiés.

*Voile du palais.* — Par places, l'épithélium est encore visible, mais il est nécrosé dans ses couches superficielles. Ailleurs et particulièrement sur le bord libre du voile l'épithélium a disparu, les glandes et les fibres musculaires qui sont mises à nu paraissent peu altérées. Les capillaires sont très dilatés, mais la réaction cellulaire est très faible, réduite à quelques cellules mononucléées éparses.

*Bulles de la peau de l'abdomen.* — Au niveau des bulles l'épiderme est nécrosé, décollé par un exsudat sous-épidermique. Le derme est infiltré près de la surface de cellules mononucléées avec quelques rares polynucléaires. Rares éléments mononucléés dans l'épiderme et dans l'exsudat. Autour des bulles on voit quelques vésicules intra-épidermiques.

*Poumons.* — Lésions tuberculeuses typiques avec des lymphocytes et des plasmocytes nombreux. A remarquer seulement un certain degré de congestion et par places de nombreuses hématies à l'intérieur des alvéoles.

*Reins, Surrénales, ganglions lymphatiques,* ne montrent que des altérations cadavériques banales.

En résumé, angine agranulocytaire et ictère grave à évolution foudroyante, à l'autopsie lésions du foie extrêmement marquées.

OBS. 3. — M. M..., arabe de 30 ans. Tuberculose pulmonaire durant depuis quatre mois. L'examen clinique et radiologique montre une volumineuse caverne au sommet gauche, un infiltrat homogène au sommet droit, des nodules

disséminés à la partie moyenne des deux poumons. L'expectoration contient des bacilles de Koch. La température oscille entre 37°,5 et 38°, 5. Le foie est volumineux, sensible. Pas de splénomégalie. Pas d'albuminurie.

Le malade reçoit du 23 décembre au 20 janvier, 9 piqûres de 0 gr. 50 de crisalbine (dose totale 4 gr. 50). La fièvre diminue. L'avant-dernière piqûre, le 17 janvier, est suivie de douleurs abdominales avec constipation. Légère dysphagie. Les amygdales sont un peu rouges, sans fièvre.

La dernière piqûre de 0 gr. 50 de crisalbine est faite le 20 janvier. La température monte à 39° dans la soirée et reste à 39°,2 le lendemain. Le 22 janvier, la température est à 39°,6, les amygdales sont volumineuses, rouges. Dysphagie marquée. Pas de purpura, aucune hémorragie. Le foie reste volumineux et douloureux, sans modification. Pas de splénomégalie. Les urines sont rares, albumineuses. Un premier examen du sang montre 2.100 leucocytes avec 31 % d'éosinophiles et disparition complète des polynucléaires neutrophiles. Temps de saignement 3 minutes et demie et 4 minutes. Signe du lacet légèrement positif. Temps de coagulation 16 minutes.

Aucun traitement jusqu'au 24 janvier, ensuite 5 cmc. d'extrait médullaire injectable par jour. Du 23 au 27 janvier, la température reste aux environs de 40°. L'angine augmente, devient cryptique. Le 27 janvier, les amygdales sont volumineuses avec plusieurs petites ulcérations recouvertes d'un enduit pultacé. Celui-ci est formé de débris cellulaires avec de nombreux microbes polymorphes sans aucun leucocyte. Les ganglions sous-maxillaires sont volumineux et douloureux, la dysphagie intense.

Pendant cette période, la leucopénie persiste, 900 à 1.200 leucocytes avec disparition complète des polynucléaires neutrophiles. L'éosinophilie diminue un peu.

Le 26 janvier, une première transfusion de 200 cc. a été pratiquée. Le 27 et le 30, nouvelles transfusions de 300

|         | Hématies  | Leucocytes | Poly neutrophiles | Poly éosinophiles | Poly basophiles | Monocytes | Formes de transition | Lymphocytes | Myélocytes neutrophiles | Hématies nucléées |
|---------|-----------|------------|-------------------|-------------------|-----------------|-----------|----------------------|-------------|-------------------------|-------------------|
| 22-1-33 | 3.400.000 | 2.100      | 0                 | 31                | 1               | 57        | 1                    | 10          | 0                       | 0                 |
| 23-1-33 | 3.470.000 | 1.200      | 0                 | 15                | 0               | 79        | 0                    | 6           | 0                       | 0                 |
| 24-1-33 | »         | 950        | 0                 | 25                | 0               | 75        | 0                    | 0           | 0                       | 0                 |
| 25-1-33 | 3.300.000 | 1.400      | 0                 | 17                | 2               | 80        | 1                    | 0           | 0                       | 0                 |
| 26-1-33 | »         | 900        | 0                 | 12                | 3               | 83        | 1                    | 4           | 0                       | 0                 |
| 27-1-33 | 4.970.000 | 1.300      | 2                 | 13                | 3               | 76        | 0                    | 6           | 0                       | 0                 |
| 28-1-33 | 5.000.000 | 1.100      | 14                | 13                | 1               | 70        | 1                    | 1           | 0                       | 0                 |
| 29-1-33 | »         | 2.300      | 18                | 8                 | 0               | 70        | 1                    | 3           | 0                       | 1                 |
| 30-1-33 | »         | 3.500      | 27                | 1                 | 1               | 63        | 3                    | 3           | 2                       | 0                 |
| 31-1-33 | 4.240.000 | 3.900      | 28                | 0                 | 0               | 63        | 6                    | 1           | 2                       | 0                 |
| 1-2-33  | »         | 6.000      | 53                | 0                 | 1               | 41        | 4                    | 0           | 1                       | 0                 |
| 3-2-33  | »         | 8.500      | 59                | 0                 | 0               | 34        | 3                    | 2           | 2                       | 0                 |
| 7-2-33  | 4.000.000 | 13.100     | 83                | 0                 | 0               | 15        | 2                    | 0           | 0                       | 0                 |
| 13-2-33 | »         | 9.800      | 70                | 0                 | 0               | 25        | 3                    | 2           | 0                       | 0                 |
| 16-2-33 | »         | 9.000      | 82                | 0                 | 0               | 15        | 2                    | 1           | 0                       | 0                 |
| 17-2-33 | »         | 10.300     | 58                | 0                 | 0               | 39        | 1                    | 1           | 1                       | 0                 |
| 19-2-33 | »         | 10.100     | 57                | 0                 | 0               | 37        | 3                    | 2           | 1                       | 0                 |
| 22-2-33 | 3.990.000 | 8.900      | 67                | 0                 | 1               | 29        | 3                    | 0           | 0                       | 0                 |
| 28-2-33 | 3.420.000 | 6.400      | 73                | 0                 | 0               | 22        | 1                    | 4           | 0                       | 0                 |
| 7-3-33  | 3.200.000 | 8.800      | 78                | 0                 | 0               | 16        | 2                    | 4           | 0                       | 0                 |
| 17-3-33 | 3.020.000 | 8.100      | 71                | 0                 | 0               | 25        | 0                    | 4           | 0                       | 0                 |

et 250 cc. L'angine cesse de progresser le 28, puis elle régresse rapidement. Le 31 janvier, elle a presque complètement disparu. En même temps, la leucopénie diminue et les polynucléaires neutrophiles reparaissent. Le 1<sup>er</sup> février le sang est presque normal.

Cependant, les jours suivants, la température oscille entre 38° et 40°. La toux et l'expectoration augmentent. Une nouvelle radiographie montre que l'infiltrat du sommet droit est remplacé par une vaste caverne. Les autres lésions se sont également étendues. Le malade se cachectise rapidement. Des examens de sang répétés montrent de la leucocytose avec polynucléose neutrophile et anémie progressive.

On considère le malade comme perdu, la mort par tuberculose paraît prochaine et on décide de reprendre le traitement aurique en surveillant son action par des examens de sang quotidiens. Le malade reçoit à raison de deux par semaine quatre piqûres de 0 gr. 25 de crisalbine, puis quatre piqûres de 0 gr. 50 (nouvelle cure de 3 grammes) du 16 février au 14 mars. On constate d'abord une légère diminution de la leucocytose et de la polynucléose neutrophile. Mais ces manifestations sont transitoires, seule l'anémie persiste et s'accroît. Il n'y a aucun symptôme, même transitoire d'intolérance aurique, mais la tuberculose n'est aucunement améliorée. Un petit épanchement hémorragique de la plèvre droite est reconnu le 27 février. Le 15 mars, pneumothorax localisé de la base gauche. Le malade devient très dyspnéique, il meurt le 17 mars de tuberculose.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En résumé, agranulocytose pure caractéristique. Les désordres sanguins disparaissent, mais la tuberculose pulmonaire prend une marche suraiguë. Un second traitement aurique ne détermine aucun incident.

Obs. 4. — Mme D..., 40 ans, entre dans le service le 20 mai 1932. Tuberculose pulmonaire suivie depuis 1924. Elle frappe par son aspect sénile bien qu'elle ne soit âgée que de 40 ans. Elle ne pèse que 35 kilos. L'examen clinique et radiologique montre des lésions cavitaires aux deux sommets. L'expectoration contient des bacilles de Koch. La malade est assez bien réglée. Pas d'hémorragies dans les antécédents personnels ou héréditaires. Les urines sont normales.

La malade reçoit 0 gr. 10 de crisalbine le 25 mai, 0 gr. 25 le 28. Le lendemain 29 mai apparaît un érythème qui dure environ 20 jours. Du 22 juin au 16 juillet nouvelle cure de 8 piqûres de crisalbine soit 3 gr. 10 (dose totale : 3 gr. 65), apparition d'une petite plaque d'eczéma sec sur la jambe. Les règles apparaissent 13 jours seulement après les précédentes.

Enfin, du 30 juillet au 7 septembre 8 nouvelles piqûres, soit 3 gr. 70 de crisalbine (dose totale 7 gr. 35).

Immédiatement après la dernière piqûre de 0 gr. 50, le 7 septembre la malade éprouve un grand malaise, sa voix devient enrouée. Elle frissonne et sa température qui ne dépassait, pas 37°,5 depuis quelques jours atteint 39°. De plus une métrorragie peu abondante apparaît dix minutes après la piqûre. Dans la soirée tache purpurique sur une paupière.

Les trois jours suivants la température persiste aux environs de 38°,5. Il n'y a pas d'angine, pas de splénomégalie. Le 11 septembre l'apparition de deux taches purpuriques à la face interne des joues et de quelques pétéchies sur les lèvres, la persistance de la métrorragie, font faire un examen de sang. Le nombre de leucocytes est de 1.750 avec 11 % de poly-neutrophiles. Aucune anémie. Les plaquettes ont disparu sur les lames. Le temps de saignement dépasse 30 minutes. Signe du lacet très fortement positif. Temps de coagulation de 9 minutes avec faible rétraction

du caillot et sérum normal .Les urines sont albumineuses. La température est à 40°.

Une épistaxis se produit le 12. Elle n'est arrêtée difficilement qu'après une transfusion de 200 cc. On fait le lendemain du Dmelcos intraveineux (125 M) puis de faibles quantités de sang du même groupe. En même temps foie de veau cru et extraits hépatiques buvables.

|                                | Hématies                 | Leucocytes | Poly. neutrophiles | Poly. éosinophiles | Poly. basophiles | Monocytes | Formes de transition | Lymphocytes | Cellules de Türk |
|--------------------------------|--------------------------|------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------|----------------------|-------------|------------------|
| 11-9-32                        | 5.040.000                | 1.750      | 11,5               | 0                  | 0                | 48        | 3,5                  | 36,5        | 0,5              |
| 12-9-32<br>avant Adrénaline    |                          | 1.100      | 8                  | 0                  | 0                | 41        | 1                    | 50          | 0                |
| 12-9-32<br>30'après Adrénaline | 4.430.000<br>Transfusion | 2.300      | 7                  | 0                  | 0                | 50        | 0                    | 43          | 0                |
| 13-9-32<br>avant Dmelcos       | 4.570.000                | 700        | 6                  | 0                  | 0                | 52        | 5                    | 37          | 0                |
| 13-9-32<br>4 H. après Dmelcos  |                          | 400        | 1                  | 1                  | 0                | 73        | 0                    | 25          | 0                |
| 14-9-32                        | 3.600.000                | 350        | 2                  | 0                  | 0                | 74        | 0                    | 24          | 0                |
| 15-9-32                        | 3.500.000                | 200        | 0                  | 0                  | 0                | 80        | 1                    | 19          | 0                |
| 16-9-32                        | 2.770.000                | 150        | 0                  | 0                  | 0                | 93        | 0                    | 7           | 0                |

Malgré les tentatives de thérapeutique la neutropénie s'aggrave progressivement. Chaque jour la leucopénie et la neutropénie s'accroissent en même temps qu'apparaît une anémie rapide. Le sang ne contient pas de plaquettes, même au lendemain de la transfusion.

Du 14 au 16 septembre la pâleur et la prostration augmentent encore. De nouveaux éléments purpuriques appa-

raissent sur les avant-bras, la face et dans la bouche. Méléna. Du muguet buccal apparaît mais il n'y a toujours aucune angine. Température à 40°,6. La mort survient le 16 septembre avec une anémie à 2.770.000 et 150 leucocytes seulement par mm<sup>3</sup> sans aucun polynucléaire.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Moelle osseuse*. Coupe et frottis de moelle osseuse costale. La moelle osseuse est pauvre en cellules sans hémorragies interstitielles ni nécrose. Les hématies nucléées, les myéloblastes, myélocytes et polynucléaires aussi bien neutrophiles qu'éosinophiles manquent complètement. Pas de mégacaryocytes visibles. Les cellules du réticulum sont conservées et paraissent hypertrophiées ; à côté de cellules qui gardent leur forme allongée on voit des cellules endothéliales libres au noyau arrondi et au vaste protoplasma basophile et granuleux. D'autre part on voit de nombreuses cellules qui ressemblent à des lymphocytes ; leur taille est égale ou à peine supérieure à celle des hématies, leur noyau tacheté, un peu moins dense que celui des petits lymphocytes typiques est entouré d'une mince couronne de protoplasma basophile. On voit également des moyens mononucléaires et des plasmocytes assez nombreux.

*Foie*. — Lésions à systématisation centrolobulaire. Parmi ces lésions, ces unes sont discrètes avec distension des sinusoides, légère atrophie des cellules et inégalité des noyaux. D'autres sont plus graves, avec atrophie parenchymateuse assez importante et réticulose fibrillaire centrolobulaire très accentuée. Forte hyperplasie des cellules de Küpfer, quelques travées conjonctives dans les espaces portes. Il n'y a pas d'hyperplasie nodulaire paraportale.

*Rate*. — Atrophie modérée de la pulpe blanche. Sinusoides un peu dilatés. Réaction cytologique polymorphe avec beaucoup de plasmocytes et de lymphocytes. *Surrénales* : altérations cadavériques banales. Tubercule caséeux juxtasurrénal.

*Poumons.* — Lésions de tuberculose ulcéronodulaire banale, reins, ganglions lymphatiques.

*Pancréas.* — Lésions cadavériques banales.

En résumé, aleucie hémorragique avec anémie progressive et intense, évolution fatale.

OBS. 5. — M<sup>me</sup> L... 30 ans. Observation communiquée par le D<sup>r</sup> Félix de Châteauroux.

Tuberculose pulmonaire bilatérale durant depuis 2 ans. Amaigrissement. T° à 38, 38°5.

Traitée par la crisalbine : 0 gr. 10 puis 0 gr. 15, plusieurs fois 0 gr. 25 et enfin 0 gr. 50 une fois par semaine. Le traitement semble parfaitement toléré. Des examens d'urines répétés montrent l'absence d'albuminurie. Après une dose totale de 8 gr. 50, la température redevient normale, l'état général est excellent et l'auscultation montre une amélioration nette des lésions. On fait une dernière piqûre de 0 gr. 50 de crisalbine (dose totale 9 gr.).

Trois jours après apparaît une métrorragie, puis des taches purpuriques sur les membres et la nuque. Une angine s'installe, la température monte à 41° avec grand frissons. Rapidement l'amygdale droite devient volumineuse, noirâtre et ulcérée. De nombreuses taches ecchymotiques occupent toute la bouche, elles confluent sur le voile du palais. Les ganglions cervicaux sont tuméfiés avec une grosse périadénite. Des piqûres d'huile camphrée déterminent des plaques ecchymotiques.

Une lame de sang que nous avons pu examiner montre : polyneutrophile, 1 ; Monocytes, 4 ; Formes de transition, 1 ; Lymphocytes, 94. On ne voit aucune plaquette sur le frottis. Les hématies et les leucocytes n'ont pu être numérés.

Les jours suivants les ganglions cervicaux diminuent de volume, mais la fièvre reste aussi élevée. Elle atteint 41°5 et la malade meurt au 14<sup>e</sup> jour. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En résumé, aleucie hémorragique avec angine ulcéreuse, évolution fatale.

OBS. 6. — M. Br..., 32 ans, entre dans le service le 8 octobre 1932. Il ne serait malade que depuis un mois. L'examen clinique et radiographique montre des lésions infiltrées de la moitié supérieure du poumon droit, de nombreux nodules à la moitié supérieure du poumon gauche. L'expectoration contient des bacilles de Koch. Le foie déborde de trois travers de doigt le rebord costal. Tous les autres appareils sont normaux. Aucun antécédent hémorragique personnel ou héréditaire. Le malade est abattu, très amaigri, sa température oscille entre 38° et 39°.

Le traitement par la crisalbine est institué le 13 octobre. Le malade reçoit 7 piqûres de 0 gr. 50 du 13 octobre au 4 novembre (dose totale 3 gr. 50). L'état général reste mauvais. Une nouvelle radiographie, le 17 novembre, montre une extension des lésions à gauche et une caverne au sommet droit. De plus, les piqûres sont suivies de fortes réactions thermiques, mais chaque fois la température descend le lendemain.

Le 2 et 3 novembre, la température est un peu plus élevée, atteignant 38°5. Après une dernière piqûre de 0 gr. 50 de crisalbine le 4 novembre, la température demeure oscillante entre 39° et 40°. Le 11 novembre, elle atteint 40°5. Le malade est pâle, abattu. Depuis trois jours, il présente une diarrhée abondante. Il n'y a pas d'angine, pas de purpura, pas d'ictère, les urines ne contiennent ni albumine, ni pigments biliaires. Le foie dépasse de quatre travers de doigt le rebord costal, il n'est pas douloureux. La rate n'est ni palpable, ni percutable.

Cependant un examen de sang montre 1.600 leucocytes et 1 % seulement de polynucléaires neutrophiles. Pas d'éosinophiles. Le temps de saignement est de 2 à 3 minutes. Le signe du lacet est négatif. Le temps de coagulation est de

8 et 10 minutes. On tente un traitement par un extrait hépatique buvable, et de fortes doses d'extrait médullaire injectable du 11 au 18 novembre.

Le nombre des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles s'élève, d'abord assez lentement, puis avec une extrême rapidité. Le 21 novembre, le nombre de leucocytes atteint 71.000 avec 81 % de polynucléaires neutrophiles. Réaction myéloïde atténuée. A aucun moment on n'a observé d'éosinophilie. La leucocytose se maintient ensuite du 23 novembre au 7 décembre aux environs de 35.000. Cependant, durant toute cette période, la température reste aux environs de 39°5. Le malade est très abattu, la diarrhée persiste bien que moins intense. Du muguet buccal apparaît. La tuberculose pulmonaire semble évoluer très rapidement.

Le 7 et 8 décembre, le malade, déjà dans un demi-coma, reçoit de nouveau 3 ampoules d'extrait médullaire. La leucocytose passe de 36.000 à 75.000 le 9 décembre.

La mort survient le même jour.

L'autopsie montre que les lésions pulmonaires se sont encore étendues, dans les dernières semaines : cavernes confluentes dans le lobe supérieur du poumon droit, nombreux nodules dans le lobe moyen. Dans la moitié supérieure du poumon gauche les nodules sont confluentes avec une petite caverne à l'extrême sommet. Pleurésie séro-fibrineuse à gauche. Le foie pèse 1 kg. 775. La rate pèse 120 grammes et semble normale. Hypertrophie du ventricule gauche. Tous les autres organes paraissent normaux.

Examen histologique, pour lequel nous remercions le professeur Cailliau.

*Moelle osseuse.* — Dans la moelle fémorale diaphysaire des zones d'hyperplasie myéloïde alternent avec du tissu uniquement graisseux. Hyperplasie plus uniforme dans la moelle costale. Presque tous les éléments cellulaires sont de la série neutrophile., les myélocytes neutrophiles sur-

tout sont extrêmement nombreux. Plasmazellen assez nombreux. Hématies nucléées un peu moins nombreuses

|                                  | Hématies  | Leucocytes | Poly neutrophiles | Métamyélocytes neutrophiles | Myélocytes neutrophiles | Promyélo neutrophiles | Poly éosinophiles | Poly basophiles | Monocytes | Formes de transition | Lymphocytes | Cellule de Türck |
|----------------------------------|-----------|------------|-------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------|-----------------|-----------|----------------------|-------------|------------------|
| 11-11-32                         | 3.950.000 | 1.600      | 1                 | 0                           | 0                       | 0                     | 0                 | 1               | 67        | 12                   | 19          | 0                |
| 12-11-32<br>avant adrénaline     | 3.530.000 | 1.600      | 5                 | 3                           | 1                       | 0                     | 0                 | 2               | 73        | 5                    | 11          | 0                |
| 12-11-32<br>10' après adrénaline | "         | 2.200      | 4                 | 2                           | 0                       | 0                     | 0                 | 0               | 69        | 6                    | 19          | 0                |
| 13-11-32                         | "         | 6.200      | 18                | 9                           | 0                       | 0                     | 0                 | 0               | 43        | 20                   | 9           | 1                |
| 14-11-32                         | 3.900.000 | 17.400     | 37                | 15                          | 4                       | 3                     | 0                 | 0               | 27        | 6                    | 8           | 0                |
| 15-11-32                         | 3.450.000 | 25.600     | 58                | 14                          | 7                       | 2                     | 0                 | 0               | 11        | 5                    | 3           | 0                |
| 17-11-32                         | 3.400.000 | 38.000     | 63                | 13                          | 5                       | 2                     | 0                 | 1               | 7         | 2                    | 5           | 0                |
| 19-11-32                         | 3.630.000 | 46.000     | 79                | 5                           | 1                       | 1                     | 0                 | 0               | 13        | 0                    | 3           | 0                |
| 21-11-32                         | "         | 71.000     | 81                | 2                           | 3                       | 2                     | 0                 | 0               | 10        | 1                    | 0           | 0                |
| 23-11-32                         | 3.550.000 | 34.000     | 84                | 3                           | 0                       | 0                     | 0                 | 0               | 10        | 2                    | 1           | 0                |
| 30-11-32                         | 3.300.000 | 35.400     | 85                | 0                           | 0                       | 0                     | 0                 | 0               | 12        | 2                    | 1           | 0                |
| 6-12-32                          | 3.650.000 | 31.500     | 87                | 4                           | 0                       | 0                     | 0                 | 0               | 3         | 1                    | 3           | 1                |
| 8-12-32                          | "         | 45.000     | 94                | 2                           | 0                       | 0                     | 0                 | 0               | 1         | 1                    | 1           | 1                |
| 9-12-32                          | 4.500.000 | 75.000     | 87                | 4                           | 1                       | 0                     | 0                 | 0               | 5         | 2                    | 1           | 0                |

que normalement. Les myélocytes éosinophiles et basophiles sont extrêmement rares.

*Rate.* — Épaississement de la capsule et des travées qui

en émanent. Les corpuscules de Malpighi sont hyperplasiés de façon diffuse. Autour de l'artère épaissie on voit un grand nombre de lymphocytes, d'histiocytes et de grands macrophages. La pulpe splénique est infiltrée par un grand nombre d'histiocytes, de macrophages, de plasmazellen avec quelques cellules endothéliales, et quelques polynucléaires neutrophiles disséminés. Par places quelques petites zones hémorragiques et quelques rares follicules tuberculeux. Pas de réaction myéloïde.

*Foie.* — Infiltration des espaces portes par des lymphocytes, des histiocytes et des polynucléaires neutrophiles. Dégénérescence graisseuse limitée aux régions périportales. Les autres cellules hépatiques paraissent normales, les cellules de Kuppfer sont hypertrophiées. Dans les espaces trabéculaires, cellules lymphoïdes et polynucléaires assez nombreux. Pas de réaction myéloïde.

En résumé, agranulocytose fruste avec désordres sanguins importants et symptomatologie très réduite. Guérison et apparition d'une leucocytose pseudoleucémique avec hyperplasie de la moelle osseuse.

OBS. 7. — M. A... 46 ans, entre dans le service le 18 août 1932. Malade depuis un an. Il y a trois mois, après une hémoptysie, il a reçu 6 piqûres intramusculaires d'un sel d'or dont il ne peut préciser la nature, ni les doses. L'examen clinique et radiologique montre des nodules confluents dans la moitié supérieure du poumon droit. Nodules disséminés dans la partie inférieure du poumon droit et dans le poumon gauche. L'expectoration contient des bacilles de Koch.

Du 23 août au 18 octobre le malade reçoit 15 piqûres de 0 gr. 50 de crisalbine. La température redevient normale. On observe une régression des signes cliniques et radiographiques. Cependant le signe du lacet négatif jusqu'au 24 septembre est nettement positif le 27 septembre.

L'avant-dernière piqûre, le 11 octobre est suivie d'une diarrhée transitoire et le malade est laissé au repos une semaine. Le 18 octobre il reçoit la dernière piqûre de 50 centigrammes de crisalbine (dose totale 7 gr. 50).

Le lendemain la température, normale depuis un mois, s'élève progressivement. Le 20 octobre elle atteint 39°5. Le malade est très abattu. Cependant il n'y a pas d'angine, pas de purpura, pas d'hémorragies. Les urines ne contiennent ni albumine ni pigments biliaires. L'examen du sang montre : hématies 3.920.000, leucocytes : 300, poly-neutrophiles, 13 ; poly-éosinophiles, 23 ; poly-basophile, 1 ; 1 monocytes ; 40, formes de transition ; 2, lymphocytes ; noyaux altérés, 20 ; Temps de saignement 6 minutes 1/2 et 7 minutes. Temps de coagulation 12 minutes. Le signe du lacet est fortement positif. Les plaquettes sont très rares sur les lames, elles n'ont pas été numérées.

Un traitement par de fortes doses d'extrait médullaire injectable est institué le 21.

La température baisse un peu les jours suivants mais il n'y a toujours aucun autre symptôme. Le 22 octobre hématies 3.720.000 ; Leucocytes 625 ; Poly neutrophiles : 17 ; Poly éosinophiles, 44 ; Monocytes, 34 ; Formes de transition, 1 ; Lymphocytes, 1 ; Noyaux altérés 12.

Le 23 octobre le malade quitte l'hôpital emmené par sa famille. Il reste alité. Il meurt le 15 décembre 1932 sans que nous ayons pu le revoir.

Cette mort tardive nous fait supposer, sans pouvoir l'affirmer, que le malade n'est pas mort de neutropénie, mais de sa tuberculose pulmonaire.

En résumé, agranulocytose fruste avec désordres sanguins importants et symptomatologie très réduite, l'évolution n'a pu être suivie.

OBS. 8. — M. M..., 45 ans, entre à l'hôpital le 16 mai 1932 pour tuberculose pulmonaire. Le malade, ancien gazé

de guerre, fait remonter le début de sa maladie à 1927. La même année il a été opéré d'une *spina-bifida occulta* pour des maux perforants plantaires qui ont guéri après l'opération. Épididymectomie en 1928. Néphrectomie en 1931 pour lithiase rénale. L'examen clinique et radiologique montrent des nodules confluents qui occupent les deux tiers supérieurs du poumon gauche et le tiers supérieur du poumon droit. Pas de cavernes visibles. Le foie, sensible, déborde d'un travers de doigt le rebord costal. Éthylisme avoué. Du 20 mai au 15 juin le malade reçoit sans aucun accident 0 gr. 10, 0 gr. 25 et 7 piqûres de 0 gr. 50 de crisalbine (dose totale 3 gr. 85).

Le 16 juin, lendemain de la dernière piqûre, une éruption bulleuse localisée apparaît brusquement à la face antérieure des cuisses. Du côté droit où elle prédomine, on voit une bulle de la taille d'une noix entourée de bulles grosses comme des pois, emplies d'un liquide citrin. Ce placard bulleux est entouré d'une auréole hémorragique, il est légèrement douloureux. À gauche on ne voit qu'une demi-douzaine de petites bulles juxtaposées. Il n'y a aucun autre trouble, ni fièvre, ni angine, ni albuminurie. Mais un examen de sang montre 50 % d'éosinophiles et seulement 19 % de neutrophiles. Le liquide des bulles est pauvre en cellules : 50 % de cellules éosinophiles uni et binucléées, 50 % de polynucléaires neutrophiles altérés. La crisalbine est suspendue.

Le 20 juin un nouvel examen montre 60 % d'éosinophiles et 2 % seulement de polynucléaires neutrophiles. Pas de leucopénie. Malgré ce bouleversement de la formule leucocytaire, malgré cette neutropénie extrême, il n'y a toujours ni fièvre, ni angine, ni albuminurie. L'éruption bulleuse localisée ne s'est pas modifiée.

Le 22 juin, le nombre des neutrophiles a un peu augmenté : 12 %. Une injection d'adrénaline relève légère-

ment le nombre des leucocytes sans changer sensiblement la formule leucocytaire.

|                                 | Hématies  | Leucocytes | Poly. neutrophiles | Poly. éosinophiles | Poly. basophiles | Monocytes | Formes de transition | Lymphocytes |
|---------------------------------|-----------|------------|--------------------|--------------------|------------------|-----------|----------------------|-------------|
| 16-6-32                         | 4.800.000 | 8.700      | 19                 | 50                 | 1,5              | 10        | 18,5                 | 1           |
| 20-6-32                         |           | 8.800      | 2                  | 60                 | 4                | 12        | 19                   | 3           |
| 22-6-32<br>avant adrénaline     | 3.940.000 | 9.500      | 12                 | 39                 | 1,5              | 15,5      | 23                   | 9           |
| 22-6-32<br>10' après adrénaline |           | 11.000     | 12                 | 34                 | 1,5              | 20        | 25,5                 | 7           |
| 23-6-32<br>avant Dmelcos        |           | 10.500     | 18                 | 35                 | 6,5              | 15        | 18                   | 7,5         |
| 23-6-32<br>4 h. après Dmelcos   |           | 6.200      | 68,5               | 17                 | 1,5              | 7         | 2                    | 6           |
| 24-6-32                         |           | 3.900      | 82                 | 0                  | 1                | 10        | 3                    | 4           |
| 25-6-32                         | 4.150.000 | 4.500      | 83                 | 0                  | 0,5              | 8         | 6                    | 2,5         |
| 27-6-32                         |           | 4.150      | 68,5               | 1                  | 1,5              | 5         | 8,5                  | 5,5         |
| 29-6-32                         |           | 6.100      | 54                 | 6                  | 0                | 27        | 4                    | 9           |
| 1-7-32                          | 3.650.000 | 8.500      | 71                 | 5                  | 1,5              | 11        | 7                    | 4,5         |
| 3-7-32                          |           | 15.500     | 72                 | 2                  | 2                | 11        | 20                   | 3           |
| 6-9-32                          | 4.020.000 | 9.800      | 71                 | 6                  | 1                | 7         | 4                    | 1           |

Le lendemain 23 juin, nous faisons une piqûre de Dmelcos intra-veineuse. En 4 heures la formule sanguine se transforme. 24 heures après, la température atteint 41<sup>o</sup>4. La

transformation de la formule leucocytaire est alors complète : 71 % de polynucléaires neutrophiles et disparition des éosinophiles. Cependant on observe de la leucopénie : 4.000 leucocytes. Le nombre des polynucléaires neutrophiles du sang circulant est à peu près doublé, mais cette inversion de la formule leucocytaire avec leucopénie est due surtout à la disparition ou à la destruction des autres variétés de leucocytes. La réaction thermique au Dmelcos est anormale par sa durée comme par son intensité. La température ne baisse franchement que 3 jours après, le 26 juin. Elle reste irrégulière jusqu'au 1<sup>er</sup> juillet, puis redevient normale. Malgré cette crise brutale, l'état général reste excellent et l'on constate une amélioration clinique et radiographique très marquée de la tuberculose pulmonaire. Pendant cette période, le nombre des leucocytes augmente d'abord lentement, puis une poussée leucocytaire se produit lorsque la température est revenue à la normale. Cependant une anémie s'est constituée progressivement : 3.650.000 hématies le 1<sup>er</sup> juillet. Cette anémie disparaît ensuite en deux mois. A la fin du mois de septembre le malade quitte le service, très amélioré, avec un sang presque normal.

En résumé, éruption bulleuse avec désordres sanguins atypiques : neutropénie extrême et hyperéosinophilie. Transformation brutale par la pyrexie provoquée.

OBS. 9. — M. D..., 34 ans, cordonnier ; entre dans le service le 3 avril 1933 pour une tuberculose pulmonaire qui a débuté 5 mois auparavant.

On se trouve en présence d'un malade très amaigri qui se plaint d'une fatigue extrême et d'une anorexie complète. La température oscille entre 38° et 39°. A l'examen : submatité du poumon gauche en arrière, au même endroit respiration soufflante et nombreux râles sous-crépita-

Une radiographie montre des nodules confluents dans toute l'étendue du champ pulmonaire gauche, quelques petites cavernes au sommet gauche et quelques nodules discrets à la partie moyenne du poumon droit. Les crachats contiennent des bacilles de Koch. Le foie et la rate semblent normaux. Il n'y a pas d'albuminurie.

Le malade reçoit 2 piqûres seulement de crisalbine. 0 gr. 25 le 7 avril, 0 gr. 50 le 11 avril (dose totale 0 gr. 75). Le 12 avril diarrhée. Le 13 avril apparaît un érythème morbilliforme. Les macules d'un rose vif ont la dimension d'une lentille ; elles siègent sur le dos des mains, sur les bras et dans la région dorsolombaire. Elles s'accompagnent de prurit. La température reste aux environs de 38°5 du 11 avril au 23 avril, exceptés le 15 et le 16 avril où elle s'abaisse à 37° et 37°5. Le 20 avril apparaissent des éléments bulleux qui contiennent un liquide citrin et reposent sur une base érythémateuse. Ils sont de taille inégale depuis de petites vésicules jusqu'à des bulles de la grosseur d'un pois. Certains se fripent et se rompent. Cette éruption siège sur la face dorsale des pieds, la face antérieure des genoux, le dos des mains et la face postérieure des avant-bras. Les éléments sont plus nombreux dans la région thoraco-abdominale, en ceinture avec maximum autour de l'ombilic.

Il n'y a aucun autre symptôme, pas d'angine, pas de purpura, pas d'hémorragies. La température reste assez régulière à 38°5. Le 23 au soir elle monte à 39°.

Le 24 avril, l'examen de sang donne : Hématies, 4.640.000 ; Leucocytes, 4.400 ; Polynéutrophiles, 63 ; Poly-basophiles, 1 ; Grands monos, 20 ; Moyens monos, 8 ; Petits lymphocytes, 6 ; Plasmazellen, 2.

Le 24 au soir la température est à 40°2 ; le pouls est à 120.

Le 25 avril : Hématies, 3.500.000 ; Leucocytes, 3.200 ; Poly-néutrophiles, 57 ; Poly-basophiles, 2 ; Grands mononucléaires, 37 ; Lymphocytes, 4.

Le 26 avril, le malade très prostré se plaint de dysphagie.

On constate une stomatite érythémateuse et un exsudat pultacé transitoire sur l'amygdale droite. La langue est rouge et sèche. L'éruption cutanée ne s'est pas modifiée. La rate est perceptible sur 4 travers de doigt, le foie semble normal. Les urines, rares, foncées ne contiennent pas d'albumine. La température est à 39°5.

Hématies, 3.350.000 ; Leucocytes, 1.300 ; Polynéutrophiles : 0 ; Poly-éosinophiles, 1 ; grands mononucléaires, 51 ; Moyens mononucléaires, 23 ; Lymphocytes, 11 ; Noyaux altérés, 3 ; plasmazellen, 11.

On fait une transfusion de 80 cc. et 2 injections d'un extrait médullaire injectable.

Le malade prostré semble inconscient. Les lèvres, la langue et toute la muqueuse buccale sont rouges et sèches. La dysphonie et la dysphagie sont marquées mais on ne constate en aucun endroit d'exsudat ou de lésions ulcéro-nécrotiques. Il n'existe pas de purpura ni aucune hémorragie. La température reste à 39°5 jusqu'à la fin. Le 28 avril : Hématies, 3.510.000 ; Leucocytes, 1.220. Le temps de saignement est de 4 minutes. Le temps de coagulation est normal. Caillot normal. Le 29 avril : Hématies, 3.475.000 ; Leucocytes, 2.640 ; Polynéutrophiles, 5 ; Polyéosinophiles 0 ; Myélocytes neutrophiles, 3 ; Grands monos, 48 ; Moyens monos, 10 ; Lymphocytes, 13 ; Plasmazellen, 21 ; Hématies nucléées 1 pour 100 leucocytes. Décès le 30 avril.

*Autopsie.* — Les poumons sont infiltrés de façon diffuse par un œdème hémorragique très abondant. On constate la présence d'une caverne anfractueuse au sommet gauche, de nodules caséeux nombreux dans le tiers supérieur du poumon gauche, et de quelques nodules dans le sommet droit. Il y a un peu de liquide citrin dans les plèvres et le péricarde et on aperçoit quelques petites granulations à la face interne du péricarde et sur la face thoracique du diaphragme. Le foie est volumineux, très ferme, de teinte jaunâtre. La rate est grosse, ferme, de couleur rougeâtre.

Elle pèse 450 grammes, il n'y a pas de péricapsulite. Sur la fin de l'intestin grêle on voit quelques petites ulcérations intestinales disséminées avec quelques granulations sur le péritoine adjacent. Le gros intestin est normal. Les reins, les surrénales, le pancréas paraissent normaux. Par suite d'une erreur, la moelle osseuse n'a pu être examinée.

Examen histologique (pour lequel nous remercions Guy Albot).

*Foie.* — Sclérose irrégulière infiltrant tout le parenchyme sans dessiner des anneaux très nets. Dégénérescence graisseuse centrolobulaire très accentuée. Quelques petits tubercules disséminés. Pas d'hyperplasie nodulaire paraportale.

*Rate.* — Très congestive et très scléreuse. Sclérose des travées de Billroth dont la cavité est gorgée de globules rouges. Sclérose légère et atrophie de la pulpe blanche.

En résumé, éruption bulleuse avec sang normal. Brusquement, apparition d'une agranulocytose et mort rapide.

OBS. 10. — MM. Jacob et Douady. — Femme de 41 ans. Tuberculose pulmonaire. Reçoit 12 piqûres de crisalbine en 67 jours (total de 1 gr. 30). La dernière piqûre de 0 gr. 15. Le lendemain frissons, température à 38°. Les jours suivants température à 40°. Angine érythémateuse, adéno-pathie sous maxillaire bilatérale avec empâtement ; pas de splénomégalie, pas d'hémorragies ni de purpura. Albuminurie légère. Deux petites ulcérations apparaissent sur les amygdales, deux autres à la pointe de la langue. Hématies, 4.060.000 ; Leucocytes, 1.000 ; Polyneutrophiles, 1 ; Poly-basophiles, 1. Décès au 13<sup>e</sup> jour.

OBS. 11. — MM. Jacquelin et Allanic. — Jeune fille de 18 ans. Tuberculose pulmonaire bilatérale. Cure de 3 grammes de crisalbine, amélioration marquée. 9 mois

après nouvelle cure de 1 gr. 65 de crisalbine en 9 injections hebdomadaires. Après la 9<sup>e</sup> injection on est frappé par la pâleur, l'asthénie de la malade. Il n'y a ni angine ni purpura. 8 jours après métrorragies, pâleur extrême : Hématies, 2.550.000 ; Leucocytes, 3.100 ; Polyneutrophiles, 20 ; Mononucléaires, 31 ; Lymphocytes, 49. Temps de saignement 6 minutes  $1/2$ . Temps de coagulation 9 minutes. L'anémie et la leucopénie s'accroissent progressivement. Nouvelles métrorragies mais pas de purpura. Gingivite et stomatite légères. Un mois après le début des accidents : Hématies, 1.800.000 ; Leucocytes, 1.650 ; Polyneutrophiles, 7 ; Mononucléaires, 35 ; Lymphocytes, 58. Décès 5 jours plus tard.

OBS. 12. — MM. Achard, Coste et Cahen. — Femme de 31 ans. Rhumatisme chronique. Formule leucocytaire normale. Du 18 décembre 1931 au 1<sup>er</sup> février 1932 on fait une injection de 0 gr. 25 de crisalbine et 8 injections de Solganal B (dose totale de 2 gr. 90). Le 8 janvier : Leucocytes, 11.400 ; Poly-neutrophiles, 73 ; Poly-éosinophiles, 2 ; Poly-basophiles, 2. Amélioration du rhumatisme. Le 3 février un examen de sang systématique montre : Leucocytes, 2.000 ; Poly-neutrophiles, 18 ; Poly-éosinophiles, 11 ; Poly-basophiles, 4. Le 6 février : Hématies, 4.000.000 ; Leucocytes, 1.200 ; Poly-neutrophiles, 5 ; Poly-éosinophiles, 13 ; Poly-basophiles, 1 ; Moyens monos, 58 ; Grands monos, 7 ; Lymphocytes, 12 ; Formes de transition, 4. Plaquettes 139.600. Temps de coagulation 24 minutes. Temps de saignement 5 minutes. Fatigue intense, angine érythémateuse légère. Température oscillante entre 38° et 39°. Le 22 février Hématies, 3.840.000 ; Leucocytes, 4.400 ; Poly-neutrophiles, 6 ; Poly-éosinophiles, 34. Traitement par pyofornime puis par nucléinate de soude. La température descend le 24 février pour redevenir normale le 26. Le 25 février : Leucocytes, 5.200 ; Poly-neutrophiles, 30 ; Poly-éosino-

philes, 17 ; Poly-basophiles, 2. Le 29 février le sang est redevenu normal. Guérison.

OBS. 13. — MM. Angéras et Ginsbourg. — Jeune fille de 20 ans. Tuberculose pulmonaire bilatérale. Cure de crisalbine pendant 4 mois (Total : 40 gr. 05). Amélioration clinique et radiologique. Cinq mois plus tard nouvelle cure de crisalbine pendant 3 mois. Brusquement fièvre, dysphagie, angine ulcéronécrotique avec infiltration hémattique des loges amygdaliennes, hémorragies abondantes buconasales et utérines. Température à 40°. Pas d'albuninurie. Hématies, 2.120.000 ; Leucocytes, 4.000 ; Poly-neutrophiles, 1 ; Poly-éosinophiles, 1. Temps de saignement 8 minutes. Temps de coagulation 16 minutes. Au 10<sup>e</sup> jour de la maladie : Hématies, 1.500.000 ; Leucocytes, 600 ; Poly-nucléaires, 3 ; Lymphocytes, 97. Décès le même jour.

OBS. 14. — MM. Armand-Delille, Gavois et Bayle. — Fillette de 14 ans, antécédents d'urticaire. Tuberculose unilatérale traitée par pneumothorax. Deux mois après bilatéralisation des lésions. Pneumothorax bilatéral et traitement aurique. Du 22 juillet au 2 septembre 1933 0 gr. 70 de crisalbine. Le 14 septembre : angine érythémateuse sans fièvre, sans douleurs. Éruption urticarienne prurigineuse généralisée avec éléments purpuriques sur les jambes. Métorrhagies. Le 1<sup>er</sup> octobre, nouvelle injection de 0 gr. 15 de crisalbine (dose totale 0 gr. 85). Le 3 octobre, fièvre, angine, stomatite, conjonctivite et nouvelle métorrhagie. Le 6 octobre : Hématies, 5.135.000 ; Leucocytes, 4.040 ; Poly-neutrophiles, 3 ; Poly-basophiles, 1 ; Poly-éosinophiles, 17,5. Temps de saignement 11 minutes. Temps de coagulation 12 minutes. Le 18 octobre : hématies, 4.185.000 ; Leucocytes, 13.300 ; Poly-neutrophiles, 79 ; Poly-éosinophiles, 8. Guérison. M. Armand-Delille nous a dit avoir revu 2 ans plus tard, l'enfant en bonne santé.

OBS. 15. — MM. Flandin, Sassier, Escalier et Jolly. — Homme de 27 ans. Tuberculose pulmonaire, fistule anale. 3 injections hebdomadaires de crisalbine intra-musculaire (total 0 gr. 30). Immédiatement après fièvre à 39°-40° et apparition de 2 ulcérations sur le maxillaire et au niveau de la fistule anale. Au 8<sup>e</sup> jour, pâleur, asthénie. Ulcérations gingivales avec nécrose du tissu osseux. Ulcération à la fesse de la taille d'une pièce de 5 francs. Pas d'angine, ni de purpura, ni d'hémorragies. Pas d'albuminurie. Hématies, 4.350.000 ; Leucocytes, 2.000 ; Poly-neutrophiles, 0 ; Poly-éosinophiles, 1. Temps de saignement et de coagulation normaux. Les jours suivants température entre 38° et 40°. De nouvelles ulcérations apparaissent dans la région fessière, dans l'aisselle. Petites ulcérations sur le bord de la langue et sur une amygdale. Ictère la veille de la mort qui survient 26 jours après le début des accidents.

Autopsie. Foie gros, mou et gras. La rate est très volumineuse, congestive et pèse 1.200 grammes. A l'examen histologique le foie présente des lésions de dégénérescence graisseuse centrolobulaire. La rate est congestive avec macrophagies pigmentaires nettes.

OBS. 16. — MM. Rheinheimer et Smith. — Femme de 58 ans. Lupus érythémateux de la face datant de 6 mois. Examen de sang avant le traitement. Hématies, 4.500.000 ; Leucocytes, 8.000 ; Poly-neutrophiles, 72 ; Poly-éosinophiles, 1. Deux injections de 4 centigrammes de sanocrysine espacées de 6 jours. La nuit suivant la 2<sup>e</sup> injection, vomissements puis frissons et fièvre. Le lendemain érythème généralisé qui est traité par 2 piqûres d'hyposulfite de soude intraveineux. En 4 jours l'éruption disparaît et la température redevient normale. Le lendemain (6<sup>e</sup> jour ?) violent frisson, fièvre à 40°, érythrodermie d'un rouge foncé. Hématies, 4.500.000 ; Leucocytes, 3.500 ; Poly-neutrophiles, 32 ; Petits lymphocytes, 58 ; Grand lymphocytes, 10.

Le lendemain angine et stomatite d'un rouge vif, avec taches comparables « à du lait caillé » sur les gencives, la face interne des joues et les amygdales. Traitement par des injections de nucléotide de pentose (pentnucleotid). Amélioration cinq jours après. Guérison complète et définitive.

OBS. 17. — MM. Chabaud, Ginsbourg, Langlet. — Jeune fille de 22 ans. Tuberculeuse pulmonaire unilatérale rapidement évolutive. On institue simultanément un pneumothorax qui est efficace et un traitement aurique. Le 6 février 0 gr. 10 de crisalbine, le 12, 0 gr. 25 ; les 16, 20, 23 et 27 février 0 gr. 30 (total 1 gr. 55). La température qui était redevenue normale atteint 38°3 le 1<sup>er</sup> mars au soir. Le 2 et 3 mars, elle reste à 40°. Elle descend à partir du 7 mars. Il n'y a eu ni angine, ni purpura, ni érythrodermie. Tous les appareils paraissent normaux. Le 4 mars : Hématies, 5.900.000 ; Leucocytes, 2.600 ; Poly-neutrophiles, 2 ; Poly-éosinophiles, 12 ; Poly-basophiles, 4 ; lymphocytes, 27 ; Moyens monos, 5 ; Monocytes, 50.

Le 7 mars : hématies, 4.320.000 ; Leucocytes, 4.000 ; Poly-neutrophiles, 38 ; Poly-éosinophiles, 8 ; Poly-basophiles, 2 ; lymphocytes, 20 ; Monocytes, 20. Guérison.

OBS. 18. — M. R. Moreaux. — Homme de 41 ans. Tuberculose pulmonaire. Traité pendant près d'un an par des injections hebdomadaires d'Allochrysine Lumière. Malaises depuis quelques jours. Frissons, fièvre à 39°6, érythème discret avec prurit, stomatite. Le lendemain apparition d'une angine pseudophlegmonneuse et de petites érosions à la face interne des joues et sur le voile. Le 3<sup>e</sup> jour, lésions ulcéro-nécrotiques assez profondes sur les amygdales les piliers et le voile, plus superficielles sur le reste de la cavité buccale. Haleine fétide. Température à 40°2. Asthénie profonde, subictère et bouffissure de la face. Exa-

men de sang : polynucléaires neutrophiles 75 à 80 par mm<sup>3</sup>.  
Décès au 5<sup>e</sup> jour.

OBS. 19. — M. R. Moreaux. — Jeune fille de 28 ans. Tuberculose pulmonaire. Pendant plusieurs mois traitement aurique interrompû ensuite pendant 2 mois. Brusquement fièvre à 39°2 et angine érythémateuse. Le lendemain ulcérations gangréneuses multiples sur les amygdales, le voile et la face interne des joues. Fétidité de l'haleine, purpura, subictère, prostration, température à 40°. Leucopénie marquée avec absence presque totale de polynucléaires neutrophiles. Décès 38 heures après le début clinique.

OBS. 20. — MM. Ameuille, Kudelski et Joseph. — Homme de 22 ans. Tuberculose pulmonaire, cure de 10 grammes de crisalbine (2 injections de 0 gr. 50 par semaine) sans incidents. Amélioration clinique et radiologique. Après un mois et demi de repos, nouvelle série de 2 gr. 50 en 45 jours. Quelques jours après apparaissent des épistaxis et des gingivorragies peu abondantes mais persistantes. Deux mois après pâleur extrême, asthénie, petites épistaxis, gingivorragies, purpura. Hématies, 1.260.000 ; leucocytes, 2.000 ; Poly-neutrophiles, 8 ; poly-éosinophiles, 2 ; Plaquettes, 150.000. Temps de coagulation 8 minutes. Temps de saignement 6 minutes, signe du lacet. Transfusion, radiothérapie. Aggravation des signes cliniques, fièvre à 39°, pas de nouvelles hémorragies. Hématies, 680.000 ; leucocytes, 4.300 ; poly-neutrophiles, 34 ; Plaquettes, 54.800. Décès deux mois et demi après le début des accidents.

Autopsie. — Tuberculose pulmonaire. Les reins et tous les viscères ont un aspect normal.

Nous avons pu examiner les frottis de moëlle osseuse costale de ce malade. On voit surtout des promyélocytes neu-

trophiles au grand noyau assez clair finement réticulé et au protoplasme légèrement basophile contenant des granulations neutrophiles plus ou moins nombreuses. Les myélocytes neutrophiles proprement dits sont rares, on ne voit aucun polynucléaire neutrophile. Les myélocytes et polynucléaires éosinophiles et les hématies nucléées sont un peu moins nombreuses que normalement. Les grands monocytes et les cellules souches sont nombreux. Les mégacaryocytes sont très rares.

OBS. 21. M. Jullien (de Pau). — Femme de 31 ans. Tuberculose pulmonaire. Traitement par la crisalbine (total 6 gr.) en 80 jours. Fatigue, constipation, apparition d'ecchymoses sur le corps, puis dans la bouche. Température à 37° et 38°. Hématies, 2.350.000 ; leucocytes, 930 ; Poly-neutrophiles, 12 ; Poly-éosinophiles, 2. Pendant un mois épistaxis, purpura, règles très abondantes. Transfusions répétées. Urticaire, l'anémie s'accroît jusqu'à 1.705.000 cependant que la leucopénie et la neutropénie disparaissent lentement.

La guérison n'est complète que 4 mois plus tard.

OBS. 22. — MM. Margarot, Rimbaud et Bétoulières. — Femme — goître traité par rayons X 2 ans auparavant. Rhumatisme de Poncet, 10 piqûres de crisalbine (dose totale 1 gr. 30) 4 jours après la dernière piqûre ulcérations superficielles disséminées sur le pharynx, la langue, les lèvres, le voile, le larynx. Douleurs très vives. Température 39°4. Pas d'hémorragies. Hématies, 4.504.000 ; Leucocytes, 600 ; Poly-neutrophiles, 2 ; Poly-éosino, 0. Transfusions. Amélioration nette et rapide. Très rapidement le sang redevient normal. Une semaine après apparaît une gangrène pulmonaire qui évolue vers la mort en un mois. Leucocytose et polynucléose neutrophile jusqu'à la fin.

OBS. 23. — MM. Chalier, Planchu et Badinaud. — Jeune fille de 17 ans. Tuberculose pulmonaire. 6 piqûres de crisalbine en 40 jours (total 1 gr.) 4 jours après la dernière piqûre, céphalée, épistaxis, fièvre à 40°. Le lendemain angine érythémateuse. Le 3<sup>e</sup> jour angine pseudomembraneuse, température à 40°, pas d'hémorragies. Le 4<sup>e</sup> jour angine ulcéronécrotique. Poly-neutrophiles, 1 ; Myélocyte éosinophile, 1 ; lymphocytes, 23 ; Mononucéaires moyens et grands, 75. Mort au 4<sup>e</sup> jour dans le coma avec hyperthermie.

Autopsie : altérations cadavériques du foie et des reins, les ganglions trachéobronchiques présentent une énorme dilatation vasculaire et une homogénéisation complète de l'aspect ganglionnaire, les seuls éléments cellulaires sont des lymphocytes et les cellules du réticulum. La moelle osseuse a un réticulum intact et contient de très nombreux polynucléaires et myélocytes neutrophiles, d'assez nombreux polynucléaires et surtout myélocytes éosinophiles, des globules rouges nucléés et non nucléés, on ne peut affirmer la présence de myéloblastes.

OBS. 24. — M. Knud Secher. — (Observation clinique très succincte. Dans une lettre personnelle M. Knud Secher nous a dit que ce malade avait pris une spécialité à base d'amidopyrine).

Homme de 54 ans. *Morbus coxae senilis* typique. Traité par la sanochrysine : 2 mgr. 5, 2 fois 3 mgr. 5, 5 milligrammes et 6 milligrammes 5 (le total serait donc de 21 milligrammes). Après la dernière injection apparaît une angine lacunaire qui paraît banale. Température en plateau à 40°. L'examen du sang montre une agranulocytose. Décès au 9<sup>e</sup> jour.

A l'autopsie. — Petite ulcération sur une amygdale, la rate est très congestionnée et très riche en cellules. Le foie est rendu méconnaissable par la dégénérescence cadavé-

rique. Dans la moelle osseuse des corps vertébraux et du fémur le système myéloïde n'est représenté que par des myélocytes et des métamyélocytes éosinophiles ; on ne voit aucune cellule à granulations neutrophiles. Les myéloblastes et les érythroblastes sont sensiblement normaux. Les mégacaryocytes sont très nombreux et leur noyau est pycnotique et caryolytique. Les cellules du réticulum sont fortement dégénérées.

OBS. 25. — M. R. Courbois. — Homme de 24 ans. Tuberculose pulmonaire bilatérale. Sédimentation globulaire 3 mm. 5 Première cure de 2 gr. 40 de crisalbine en 5 mois sans incidents. Après un mois de repos, nouvelle cure de 1 gr. 10 de crisalbine en 2 mois (dose totale 3 gr. 500). Diarrhée. Température à 38°3. Hémorragies gingivales. Anémie progressive. Hématies, 1.688.000. Sédimentation globulaire 157 mm. Deux jours plus tard : Hématies, 1.370.000 ; Leucocytes, 3.200 ; Polynucléaires, 0 ; Grands et moyens monos, 30 ; lymphocytes, 55 ; normoblastes, 4. La fièvre monte à 39°7. Hémorragies gingivales. Décès 15 jours après la dernière piqûre de crisalbine.

OBS. 26. — M.M. Farina. — Femme de 23 ans. Lupus tuberculeux de la face, pas de tuberculose pulmonaire. Irradiations de radium sur la face et aurothérapie, la nature et les doses de sel d'or ne sont pas précisées. Brusquement céphalée, vomissements. Les jours suivants apparaît une angine ulcéronécrotique, avec ulcérations sur les gencives et la langue. Température entre 39 et 40°5. Leucopénie extrême, disparition des granulocytes. Mort rapide.

## FRÉQUENCE. CONDITIONS D'APPARITION

Le nombre des agranulocytoses aériques signalées est assez important puisque en 4 ans nous en trouvons 17 cas dans la littérature plus 9 cas que nous avons observés personnellement.

Il est nécessaire d'étudier les conditions dans lesquelles ces accidents ont été observés pour avoir une idée de leur fréquence et surtout pour savoir s'ils sont dus à telle ou telle variante de l'aurothérapie. On pourrait être frappé par le fait que presque tous les auteurs ont publié des observations isolées tandis que nous en avons recueillies 8 et l'on pourrait être tenté d'en trouver l'explication dans notre thérapeutique. Nous croyons plutôt que c'est parce que nous avons recherché systématiquement l'agranulocytose dans tous les cas suspects, en examinant deux ou trois milliers de lames de sang, que nous en avons dépistées un si grand nombre.

Les symptômes sont en effet souvent peu caractéristiques et nous croyons que les agranulocytoses de l'aurothérapie sont presque toujours méconnues. En effet, il s'agit le plus souvent de tuberculeux chez lesquels la fièvre, l'aggravation de l'état général sont rapportés à la tuberculose. Les lésions ulcéro-

nécrotiques manquent souvent et lorsqu'elles existent elles sont parfois prises pour des ulcérations tuberculeuses ou des stomatites auriques banales. Il ne s'agit pas là de simples suppositions. Plusieurs fois des phthisiologues nous ont parlé de malades chez lesquels ces diagnostics avaient été portés en regrettant de n'avoir pu faire alors des examens de sang. Les formes curables, les formes frustes surtout doivent presque toujours échapper au diagnostic. De même certaines formes foudroyantes peuvent être également méconnues lorsqu'on n'a pas eu le temps de faire un examen de sang et lorsqu'on ne pense pas, à l'autopsie, à faire des frottis de moelle osseuse. Il est donc toujours difficile d'affirmer que l'on n'a jamais observé d'agranulocytoses, si on ne les a pas recherchées systématiquement. Le grand nombre des malades traités n'est pas un argument, surtout s'il s'agit de malades de dispensaire, qui en cas d'accidents graves, restent chez eux ou se font transporter souvent trop tard à l'hôpital.

D'après nos cas personnels nous croyons que la fréquence de l'agranulocytose au cours de l'aurothérapie est d'environ un pour mille. Comme pour tous les accidents rares la « loi des séries » intervient sans doute et il faudrait en tenir compte pour ne pas donner trop de rigueur à l'étude des conditions d'apparition.

*L'âge et le sexe* semblent avoir peu d'importance dans l'apparition et dans la gravité des agranulocytoses de l'aurothérapie. *L'âge.* Nous donnons l'âge

de 22 malades en soulignant 2 fois ceux qui sont décédés au cours de l'agranulocytose et 1 fois ceux qui sont décédés après une complication de celle-ci.

|    |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |
|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 14 | <u>17</u> | <u>18</u> | <u>20</u> | <u>22</u> | <u>22</u> | <u>22</u> | <u>23</u> | <u>24</u> | <u>27</u> | <u>28</u> | <u>30</u> | <u>30</u> |
| 31 | <u>31</u> | <u>32</u> | <u>34</u> | <u>34</u> | <u>40</u> | <u>41</u> | <u>41</u> | <u>45</u> | <u>54</u> | <u>58</u> |           |           |

On trouve donc tous les intermédiaires entre 14 ans (obs. 14) et 58 ans (ob. 16). La fréquence et la gravité semblent à peu près les mêmes à tout âge ; cependant, si l'on tient compte de la fréquence plus grande de la tuberculose aux environs de la 20<sup>e</sup> année, il semble que l'agranulocytose soit un peu moins fréquente au-dessous de 25 ans.

*Le sexe.* L'atteinte un peu plus fréquente des femmes dans l'agranulocytose spontanée se retrouve dans les agranulocytoses de l'aurothérapie. Sur 26 cas nous trouvons 15 femmes et 11 hommes.

*Maladies traitées par l'aurothérapie.* — La plupart des accidents publiés concernent des tuberculeux pulmonaires : 21 cas sur 26. Les autres cas sont des rhumatismes chroniques : 3 cas (obs. 12, obs. 22, obs. 24), un lupus tuberculeux de la face (obs. 26) et un lupus érythémateux (obs. 16). Certains auteurs ont pensé que l'agranulocytose était plus fréquente dans le traitement par l'or du rhumatisme chronique. D'autres au contraire soutiennent qu'elle est plus fréquente dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Il faut bien entendu tenir compte du fait que l'aurothérapie est surtout employée dans

la tuberculose pulmonaire. Nous ne croyons pas qu'il soit actuellement possible de donner la préférence à l'une ou à l'autre de ces deux hypothèses.

*Nature du sel d'or employé.* — L'aurothiosulfate de sodium (ou hyposulfite d'or et de sodium) est mis en cause dans presque toutes les observations. Nous trouvons incriminée 20 fois la crisalbine française, 2 fois la sanocrysine américaine ou suédoise. Il faut d'ailleurs remarquer que c'est la variété de sel d'or la plus utilisée de beaucoup. L'Allochrysine (aurothioglycérine sulfonate de sodium) est mise en cause 1 fois (obs. 18). Le solganal B (aurothiogluco-*cose*) en solution huileuse une fois (obs. 12). Ces différents sels d'or n'ont en commun que l'or et le radical soufré. Il n'est pas possible d'incriminer un groupement benzénique ou un phénol comme cela a été suggéré pour d'autres agranulocytoses toxiques. La nature du sel d'or employé intervient peut-être dans l'apparition des agranulocytoses auriques. Mais la différence de toxicité entre les différents sels d'or, discutée pour les accidents bénins et fréquents est impossible à affirmer quand il s'agit d'un accident aussi rare et aussi facile à méconnaître que l'agranulocytose.

*Les doses de sels d'or.* — Plus que la variété du sel d'or, les doses employées ont été l'objet de discussions toujours vives et parfois même violentes. Pour beaucoup d'auteurs l'apparition d'agranulocytoses au cours de l'aurothérapie était et est encore synonyme de trop fortes doses. Cependant les doses

maxima employées pour chaque injection s'échelonnent de 50 centigrammes à 4 centigrammes.

D'autre part nous donnons ici les doses totales utilisées (les cas mortels d'emblée sont soulignés 2 fois, les cas décédés après complication sont soulignés 1 fois).

Sur 23 cas :

Au-dessous de 1 gramme : 0,021 (Obs. 24 de Knud Secher  
possibilité d'erreur) 0,08 0,30 0,75 0,85.

De 1 à 2 grammes : 1 gr. 1,30 1,30 1,55 1,85.

De 2 à 5 grammes : 2,85 2,90 3,50 3,50 3,85 4,5 4,65.

De 5 à 10 grammes : 6 gr. 7,05 7,50 9 gr.

Au-dessus de 10 grammes (2 cures) : 10 gr. + 2,50 (obs. 13).

Les doses totales atteintes s'échelonnent entre 12 gr. 50 et 8 centigrammes, peut-être même 2 centigrammes (obs. 24 de Knud Secher). Le seul fait certain est que les doses faibles ne mettent pas à l'abri de l'agranulocytose. D'autre part les symptômes, les désordres hématologiques, la gravité des agranulocytoses semblent les mêmes quelles que soient les doses. Seule la fréquence plus ou moins grande selon les doses pourrait être discutée ; mais comme nous l'avons vu, celle-ci est très difficile à préciser.

*Durée du traitement aurique.* — Elle est très variable. Nous trouvons :

Au-dessous de 15 jours : 2 cas (obs. 9 et 16).

De 15 à 30 jours : 6 cas.

De 1 à 3 mois : 6 cas.

Plus de 3 mois : 6 cas dont 4 au cours d'une 2<sup>e</sup> cure.

On voit donc que les agranulocytoses de l'aurothérapie ne méritent guère le qualificatif « d'accidents tardifs » qui leur est parfois donné. Cependant un certain « temps minimum » paraît exister entre le début de l'aurothérapie et l'apparition de l'agranulocytose. Il est généralement d'une quinzaine de jours. Deux fois cependant la cure avait été très courte : 4 jours (obs. 9), 6 jours (obs. 16). Chaque fois l'agranulocytose n'est pas apparue immédiatement mais plusieurs jours après la dernière piquûre. L'agranulocytose a ainsi débuté 19 jours (obs. 9) et environ 12 jours (obs. 16) après l'institution de l'aurothérapie.

## SIGNES PRÉMONITOIRES

Il n'existe aucun signe clinique qui permette de prévoir au cours de l'aurothérapie l'apparition d'une agranulocytose. On peut observer quelques symptômes d'intolérance : poussées fébriles transitoires, anorexie, diarrhée, parfois des érythèmes. Plus souvent il n'y a aucun incident, en particulier il n'y a presque jamais d'albuminurie. Souvent le malade se sent mieux et l'on observe une amélioration clinique et parfois même radiologique. Jusqu'à la « piqure déclanchante » aucun symptôme ne permet de prévoir l'agranulocytose.

Il semble donc vain de compter sur le « flair clinique » ou sur « l'expérience de l'aurothérapie » pour prévoir l'apparition de l'agranulocytose.

Nous ignorons presque complètement quelles sont les modifications du sang qui précèdent l'agranulocytose. Deux fois seulement le sang avait été examiné avant l'institution de l'aurothérapie (obs. 12 et 16) les chiffres trouvés étaient normaux. Il est le plus souvent très difficile de mettre en évidence l'existence du sol hématique sur lequel a insisté récemment encore et à juste titre P.-E. Weil.

Au cours de l'aurothérapie on s'est efforcé de dépis-

ter certaines modifications de la formule sanguine qui permettraient de prévoir l'apparition des accidents. Trois types de modifications ont été décrites.

MM. Dumarest, Mollard et Pavie dans plusieurs communications ont insisté sur l'apparition d'une éosinophilie à 5 ou 10 % qui précéderait les accidents précoces, cutanés ou généraux, d'intolérance.

MM. Pavie et Mollard ont décrit une « phase de saturation » au cours de l'aurothérapie caractérisée par une leucocytose à 20.000 et une polynucléose neutrophile qui précéderait les accidents tardifs.

Enfin plusieurs auteurs, en particulier W. Jullien pensent qu'une leucopénie progressive ou une diminution du nombre des polynucléaires permettrait de prévoir l'apparition de l'agranulocytose.

La valeur pronostique de l'éosinophilie ou de la leucocytose avec polynucléose neutrophile a été sévèrement critiquée par MM. Coste et Bourderon qui ont étudié l'aurothérapie du rhumatisme chronique.

Nous non plus, au cours de nos recherches personnelles, nous n'avons pas retrouvé ces signes avant l'apparition des différents accidents chez nos tuberculeux traités par les sels d'or.

La valeur pronostique d'une leucopénie croissante et d'une diminution progressive des polynucléaires neutrophiles est beaucoup plus importante. Malheureusement il est exceptionnel de constater ces signes avant l'apparition de l'agranulocytose proprement dite. Au cours de l'aurothérapie nous

ne connaissons que trois cas d'aleucie hémorragique dont le début ait été lent et progressif et de tels cas semblent particulièrement graves. D'autre part, comme tous les auteurs et en particulier MM. Coste et Bourderon nous avons constaté que l'aurothérapie ne détermine normalement ni leucopénie, ni neutropénie même légères. Au contraire, on observe en général de la leucocytose, de la polynucléose neutrophile et une éosinophilie sans signification précise.

Presque toujours les désordres sanguins apparaissent brutalement. MM. Achard, Coste et Cahen ont trouvé une formule leucocytaire normale et de la leucocytose après 20 jours de traitement, 25 jours avant l'apparition des accidents. La rechute que nous avons observée (obs. 1) s'est faite en moins de quatre jours. Enfin dans l'observation 9, c'est en vingt-quatre heures que nous avons vu se transformer complètement la formule sanguine.

Certains auteurs ont considéré que l'allongement du temps de saignement et un signe du lacet positif pouvaient permettre de prévoir l'apparition d'une agranulocytose. En effet ces signes doivent faire craindre un purpura ou une aleucie hémorragique ; au cours de recherches personnelles nous avons vu qu'un signe du lacet pouvait précéder une érythrodermie. Mais une agranulocytose pure peut survenir sans que ces signes apparaissent à aucun moment.

En résumé la constatation exceptionnelle d'une leucopénie ou d'une diminution du nombre des polynucléaires constitue un signe d'alarme. L'augmenta-

tion du temps de saignement, un signe du lacet positif doivent également faire interrompre l'aurothérapie. Par contre même s'il n'y a aucun signe anormal, l'apparition brusque d'une agranulocytose reste possible et elle pourrait même survenir à brève échéance.

## SYMPTOMATOLOGIE

Nous pourrions limiter la description des agranulocytoses de l'aurothérapie à l'énumération des nombreuses formes cliniques. Cependant nous croyons que les agranulocytoses de l'aurothérapie peuvent faire l'objet d'une description commune. L'insuffisance médullaire aiguë, ou plus rarement subaiguë, qui les caractérise et qui se traduit dans le sang circulant par l'agranulocytose se manifeste cliniquement par des symptômes inconstants car presque tous sont causés par des complications ou des lésions associées. Nous étudierons leur fréquence, et leur importance pour le diagnostic clinique.

Nous étudierons ensuite comment ces symptômes variables se groupent pour constituer les nombreuses formes cliniques qui peuvent être décrites.

Après un traitement aurique tantôt court, tantôt très prolongé le premier symptôme, qui apparaît est la fièvre. C'est le symptôme le plus précoce et le seul qui soit constant. Elle n'est pas causée par l'angine ou les autres phénomènes infectieux qui sont plus tardifs et inconstants. La fièvre apparaît généralement de un à trois jours après la dernière piqure de sel d'or, parfois le jour même. Parfois elle

apparaît plus tardivement, en particulier dans les formes subaiguës que nous décrirons à part. La température atteint rapidement 39°5 ou 40° et persiste, en plateau ou oscillante. On constate parfois de l'abattement, une asthénie marquée, mais ces phénomènes peuvent être discrets dans les formes curables. Une réaction thermique durable doit toujours être considérée comme suspecte, surtout si elle survient peu de jours après une piqûre de sel d'or ; mais chez un tuberculeux fébrile elle sera presque toujours méconnue. Cependant elle constitue le seul symptôme dans les formes frustes.

Les autres symptômes de l'agranulocytose sont plutôt des complications ou des phénomènes associés, plus ou moins fréquents, plus ou moins caractéristiques. Tels sont les angines, les purpuras, les modifications du temps de saignement et du temps de coagulation, les ictères, les éruptions bulleuses que nous étudierons successivement.

Parmi ceux-ci l'angine ulcéro-nécrotique est le symptôme le plus frappant, celui qui fait suspecter d'emblée l'agranulocytose. Nous la trouvons signalée 12 fois sur 25. Mais six fois seulement il s'agit d'ulcérations profondes et parfois même gangréneuses (obs. 2, 5, 15, 18, 19, 22). Flandin, Escalier et Jolly (obs. 15) ont même observé des ulcérations profondes au niveau des gencives, dans la région fessière, dans l'aisselle. Mais assez souvent, cinq cas (obs. 1, 3, 10, 13, 23, 26) les ulcérations sont petites, superficielles, elles siègent sur les piliers ou dans les

cryptes amygdaliennes et sont difficiles à voir. L'angine peut aussi être érythémateuse ou pultacée, cinq cas (obs. 9, 12, 14, 16, 24). Enfin dans sept cas il n'y a ni angine ni stomatite (obs. 4, 6, 7, 11, 17, 20, 22).

Le purpura hémorragique avec des hémorragies abondantes surtout sous forme de métrorragies, est observé 7 fois sur 25 (obs. 4, 5, 11, 13, 14, 20, 21). Dans quatre cas on signale quelques rares éléments de purpura, ou un unique épistaxis ou une légère prolongation du temps de saignement. Enfin dans 13 cas on ne trouve ni purpura ni hémorragies.

Le temps de coagulation n'est indiqué que dans 13 observations. Il a été trouvé 7 fois normal, inférieur à 10 minutes. Six fois il était augmenté, nous trouvons 12 minutes (obs. 7 et 14) 16 minutes (obs. 3 et 13) 15 et 20 minutes (obs. 1) enfin 24 minutes (obs. 12) comme chiffre le plus élevé. Il n'existe pas de rapport constant entre cet allongement du temps de coagulation et l'apparition d'hémorragies.

L'ictère n'est pas fréquent : trois fois on a observé un ictère franc (obs. 1, 2, 15), deux fois du subictère (obs. 18, 19).

Enfin nous signalerons que deux fois une éruption bulleuse a attiré l'attention sur les désordres sanguins (obs. 8 et 9) ou a accompagné une agranulocytose typique (obs. 2); on sait que de telles éruptions apparaissent parfois dans l'agranulocytose spontanée.

Deux fois seulement l'agranulocytose a coïncidé

avec un érythème toxique (obs. 16 et 18). L'albuminurie manque dans plus de la moitié des cas.

Au cours de l'agranulocytose l'ictère, le purpura hémorragique, l'allongement du temps de coagulation peuvent donc s'associer de façon très diverse et réaliser des formes cliniques variées. Mais ils manquent souvent dans l'agranulocytose, il peuvent apparaître isolément. Leur origine est aussi mal connue que celle de l'agranulocytose elle-même, mais ils s'y associent souvent, apparaissent simultanément, ce qui permet de supposer qu'ils doivent être causés par des lésions assez voisines de la moelle osseuse et du foie. Associés à l'agranulocytose, ils indiquent des lésions plus diffuses et aggravent le pronostic.

L'angine ulcéronécrotique nous apparaît comme une complication fréquente mais inconstante, favorisée par la leucopénie et la nécrose des tissus. Dans les agranulocytoses de l'aurothérapie la fièvre, les désordres sanguins précèdent toujours l'angine.

*Formes cliniques.* — Les formes cliniques des agranulocytoses de l'aurothérapie pourraient être multipliées à l'extrême. Les sels d'or peuvent en effet déterminer toutes les formes cliniques des agranulocytoses cryptogénétiques. Ils peuvent déterminer ce que l'on appellerait des agranulocytoses pures de Schultze, des aleucies hémorragiques de Franck, ou même des anémies aplasiques. Comme les sels d'or sont à l'origine de ces différents syndromes que l'on a souvent voulu

opposer d'une manière absolue, il n'est pas étonnant qu'on observe des formes intermédiaires.

La différenciation entre l'agranulocytose pure et l'aleucie hémorragique reste utile, mais on ne peut pas donner à cette classification une rigueur absolue, encore moins une valeur pathogénique. Nous avons compté 11 cas d'agranulocytose pure avec 3 guérisons et 7 cas d'aleucie hémorragique avec 2 guérisons. Leur symptomatologie est la même que celle des formes cryptogénétiques. Les cas difficiles à classer sont nombreux. Tantôt il n'y a ni purpura ni hémorragies mais le temps de saignement est un peu prolongé (4 minutes dans les observations 1, 3, 9, 5 minutes 1/2 dans l'observation 12). Tantôt un épistaxis court est resté isolé. Nous n'insisterons pas sur les discussions auxquelles pourrait donner lieu l'anémie quand elle apparaît après l'agranulocytose.

*Formes frustes.* — Les formes frustes, dont les observations sont encore peu nombreuses, nous paraissent avoir une extrême importance théorique et pratique. Nous avons, avec M. Ameuille, proposé en 1932 ce terme d'agranulocytoses frustes pour désigner les cas où l'élévation thermique est le seul symptôme et où les altérations sanguines sont les mêmes que celles de l'agranulocytose caractérisée.

Depuis MM. Chabaud et Ginsbourg en ont rapporté une fort belle observation. Les « hypogranulocytoses » décrites par M. Aubertin répondent à une autre définition; les symptômes et les désordres san-

guins y sont les mêmes que l'agranulocytose, mais atténués.

La rechute de l'observation 1, les observations 6 et 7 nous fournissent des exemples d'agranulocytose fruste. Dans l'observation 6, l'agranulocytose fruste a été suivie d'une leucocytose anormalement élevée. L'observation 7 est malheureusement incomplète. Enfin l'observation de MM. Chabaud et Ginsbourg est tout à fait caractéristique (obs. 17).

La fièvre est le seul signe clinique. Comme dans les autres agranulocytoses de l'aurothérapie, c'est tantôt le lendemain de la dernière piqûre, tantôt quelques jours plus tard que la température s'élève en 24 ou 48 heures à 39°-40° et persiste. Elle est donc différente des réactions thermiques brusques qui durent quelques heures, qui ne s'accompagnent d'aucun désordre sanguin et qui sont banales au cours de l'aurothérapie. La fièvre est le seul symptôme des agranulocytoses frustes. Il y a parfois un abattement marqué, mais il peut ne pas se produire. L'examen par ailleurs est complètement négatif, pas d'angine même banale, pas de purpura ni d'hémorragies, pas de modifications des signes d'auscultation.

On fait le diagnostic si on pense à faire l'examen du sang qui montre la diminution extrême du nombre des polynucléaires neutrophiles. On trouve par millimètre cube 96 polynucléaires neutrophiles (obs. 1) 52 (obs. 17) 39 (obs. 7) et même 16 poly-neutrophiles (obs. 6). Il est fréquent de constater une forte

éosinophilie (obs. 1, 7, 17), elle n'a manqué qu'une fois (obs. 6).

L'évolution dans chaque cas a été rapide, le sang redevient bientôt normal, la température s'abaisse et la guérison est complète en quelques jours. Il est permis de penser que si on avait diagnostiqué une poussée évolutive de tuberculose et si on avait continué le traitement aurique, le pronostic eût été sans doute différent.

Nous croyons devoir insister sur le fait qu'il existe des agranulocytoses caractérisées hématologiquement qui attirent à peine l'attention en clinique et qu'on en trouvera certainement dans différentes intoxications ou même en dehors de toute étiologie si on les recherche systématiquement dans tous les cas suspects.

*Evolution.* — L'évolution qui peut être suraiguë, rapide ou subaiguë vient augmenter encore la diversité des formes cliniques.

Parmi les formes suraiguës (ob. 2, 19, 23) une des plus courtes a été l'observation 2 où la mort est survenue douze heures après l'apparition de l'ictère et de l'angine, deux jours après la dernière piqûre de crisalbine.

Généralement la durée moyenne est de une à trois semaines. Dans les formes curables, pendant une période de 3 à 20 jours la fièvre se maintient élevée, le nombre des polynucléaires neutrophiles reste extrêmement bas, aussi bas que dans les formes mortelles. Ensuite rapidement les polynucléaires neutro-

philes reparaissent dans le sang, une forte leucocytose suit. La fièvre tombe, l'angine guérit. L'agranulocytose disparaît ainsi rapidement tantôt en deux jours, tantôt en une semaine. Les formes mortelles durent une à trois semaines le plus souvent.

Les formes subaiguës, qui ressemblent à certaines agranulocytoses arsenicales et certaines agranulocytoses cryptogénétiques, ne sont pas très fréquentes au cours de l'aurothérapie. On n'a signalé que trois observations (obs. 11, 20, 21), à type d'aleucie hémorragique et qui sont presque superposables. Après un traitement aurique très prolongé, les premiers troubles apparaissent insidieusement. La pâleur s'accroît progressivement, de petites hémorragies se succèdent, la fièvre est peu élevée, il n'y a pas d'angine. L'anémie devient extrême, cependant le nombre des polynucléaires neutrophiles est moins diminué que dans les formes aiguës. Deux fois l'évolution lente, progressive s'est terminée par la mort en 35 jours (obs. 11) 75 jours (obs. 20). Une fois la guérison s'est produite, mais elle n'a été complète qu'en quatre mois (obs. 21). Il s'agit là d'un fait exceptionnel, car, en règle générale comme le remarque M. Chevallier, les agranulocytoses toxiques ou cryptogénétiques qui apparaissent insidieusement, évoluent lentement, sont toujours mortelles.

*Rechute.* — Nous avons observé une seule rechute, remarquablement fruste ; elle est apparue brusquement sans cause appréciable et elle a guéri. Nous

n'avons pu en observer aucune autre, même en suivant longuement nos malades. De telles rechutes qui peuvent être mortelles ou curables, ont été observées dans les agranulocytoses spontanées.

Notre huitième observation doit être étudiée à part. Les désordres sanguins étaient atypiques. Diminution extrême des polynucléaires neutrophiles 2 %, 270 par millimètre cube. Éosinophilie très importante. 60 éosinophiles %. Nombre de leucocytes normal. 8.800 par millimètre cube. Cependant il n'y avait pas d'autre symptôme qu'une éruption bulleuse.

Ces désordres sanguins étaient tellement anormaux que nous avons tenu à les faire vérifier par nos maîtres. On pourrait être tenté de rapprocher notre observation des très fortes éosinophilies qui ont déjà été signalées, mais ces dernières ne s'accompagnent jamais de diminution des polynucléaires neutrophiles.

Certaines agranulocytoses de l'aurothérapie sont caractérisées par l'association d'éosinophilie à la neutropénie. Nous citerons en particulier : rechute de l'observation 1 : leucocytes, 6.500 ; poly. neutrophiles, 1 ; polyéosinophiles, 18. Observation 12 : leucocytes, 4.400 ; polyneutrophiles, 6 ; polyéosinophiles, 34.

Nous croyons qu'on doit rapprocher de ces agranulocytoses les désordres sanguins atypiques présentés par notre malade. Il n'est pas possible de définir avec plus de précision une observation encore unique. Nous ne connaissons guère que les formes les

mieux caractérisées : purpura, agranulocytose — des désordres sanguins causés par les différentes intoxications, nous ignorons presque complètement les désordres sanguins curables.

*Mortalité.* — Sur 25 malades nous comptons 15 cas où l'agranulocytose a persisté jusqu'à la mort, soit une mortalité immédiate de 60 %. Mais la gravité réelle de cette complication est encore plus grande car il faut compter avec les complications secondaires. La tuberculose pulmonaire prend souvent une marche rapidement évolutive qui entraîne la mort malgré la guérison des accidents sanguins. Nous comptons parmi nos cas personnels 3 décès par tuberculose pulmonaire. D'autres complications sont possibles, une gangrène pulmonaire dans l'observation 16. Parmi tous les cas publiés, seuls restaient en vie 1 rhumatisant, 1 lupus érythémateux et quatre tuberculeux pulmonaires qui n'ont généralement pas été suivis pendant longtemps. Le chiffre de 75 % de mortalité globale n'est donc pas exagéré.

*Examen du sang.* — Les agranulocytoses aériques sont mieux caractérisées par les désordres sanguins, que par les symptômes cliniques.

La leucopénie est généralement comprise entre 3.000 et 1.000 leucocytes. Elle peut cependant être extrême, surtout à la période terminale. 150 leucocytes (obs. 4). D'autres fois elle est faible, 4.000 leucocytes (obs. 13) et peut même manquer (rechute de l'obs. 1) leucocytes 6.500, poly-neutrophiles 1,5 %, ces chiffres depuis les plus élevés jusqu'aux plus bas

ont été retrouvés dans des agranulocytoses spontanées typiques.

Lorsque la leucopénie est faible, la diminution extrême des polynucléaires neutrophiles assure le diagnostic. Ils descendent à 1 %, au-dessous de 50 par millimètre cube. Ils peuvent même disparaître et on peut ne pas trouver un seul polynucléaire neutrophile dans le sang circulant.

Au cours des agranulocytoses de l'aurothérapie il est intéressant de remarquer que les polynucléaires éosinophiles et basophiles sont souvent plus nombreux que les polynucléaires neutrophiles. Nous avons étudié à part l'observation 8. Cette éosinophilie peut atteindre un chiffre relativement élevé dans les formes curables.

Nous indiquons ici le pourcentage d'éosinophiles dans les différentes formes.

Agranulocytoses curables : 0, 0, 0, 3, 5, 12, 17,5, 18, 34, 44 %.

Agranulocytoses mortelles : 0, 0, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 1, 2, 3 %.

Dans les formes curables l'éosinophilie est donc relativement fréquente, et elle peut atteindre des taux très élevés 34 % (obs. 12) 44 % (obs. 7). Dans les formes mortelles au contraire l'éosinophilie manque ou reste peu élevée. Elle est donc d'un bon pronostic comme l'a remarqué M. Achard. Cependant on peut constater une éosinophilie à 3 % dans une forme mortelle (obs. 2) et surtout l'éosinophilie peut manquer complètement dans certaines formes curables.

Le nombre des mononucléaires par millimètre cube s'écarte généralement peu de la normale. Nous ne croyons pas qu'il soit possible, comme l'ont proposé certains auteurs, d'attribuer une valeur pathogénique ou pronostique à une monocytose ou à une lymphocytose. Dans nos cas personnels, le plus souvent les monocytes étaient prédominants, parfois on observe au contraire de la lymphocytose (obs. 5). Enfin dans les cas mortels on peut voir des plasmazellen, des lymphoblastes, quelques hématies nucléées. Il y a généralement un assez grand nombre de cellules atypiques, intermédiaires, très difficiles à classer.

Il est particulièrement intéressant pour suivre l'évolution d'une agranulocytose de faire des examens de sang en série, tous les deux jours ou même tous les jours. On peut ainsi établir sous la forme de courbe les variations du nombre des leucocytes et des hématies. Les changements considérables et rapides du nombre des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles sont une des caractéristiques des agranulocytoses de l'aurothérapie. Souvent aussi cette évolution est discontinue.

Après le début brutal, le premier examen de sang montre la diminution extrême ou la disparition des polynucléaires neutrophiles. Pendant une période de 3 à 20 jours le nombre de polynucléaires neutrophiles reste extrêmement bas, une piqûre d'adrénaline augmente un peu le nombre des leucocytes mais ne modifie pas la formule. Pendant cette période le

nombre des hématies diminue généralement lentement.

Lorsque l'évolution se fait vers la guérison on voit réapparaître les polynucléaires neutrophiles et quelques rares myélocytes neutrophiles. Dans les agranulocytoses aériques le nombre des polynucléaires redevient généralement très vite normal tantôt en deux jours, tantôt en une semaine. Il est de règle que le nombre des leucocytes après avoir atteint le chiffre normal, continue à s'accroître pendant quelque temps. Il atteint généralement les chiffres de 15.000 à 25.000 leucocytes avec une très forte proportion de polynucléaires neutrophiles et une réaction myéloïde transitoire. Nous avons vu une fois (obs. 6) une leucocytose pseudoleucémique avec 71.000 leucocytes et 81 % de polynucléaires neutrophiles.

Pendant toute cette période et contrastant avec la leucocytose le nombre des hématies continue à diminuer progressivement pour ne se relever qu'au bout de plusieurs semaines. L'intensité de l'anémie dépend avant tout de la durée de l'évolution quand elle n'est pas masquée par des transfusions successives. L'anémie n'est généralement pas très accentuée dans les formes rapidement mortelles où elle n'a pas le temps de se développer, par contre elle devient plus intense dans les formes qui évoluent lentement vers la mort et dans la convalescence des formes curables.

La leucocytose avec réaction myéloïde transitoire qui suit l'agranulocytose nous apparaît comme une réaction compensatrice, parfois démesurée de

la moelle osseuse après qu'elle a été lésée. Nous croyons qu'on peut établir un rapprochement avec la leucémie aiguë au cours de l'aurothérapie qui a été observée par Coste, et avec les leucémies aiguës qu'on a parfois vu succéder à des agranulocytoses cryptogénétiques. Il est permis de supposer avec P. E. Weil que de même que le benzol et les corps radio-actifs sont capables de réaliser des aleucies et des leucémies, les sels d'or doivent pouvoir déterminer des lésions hyperplasiques aussi bien qu'aplasiques des organes hématopoiétiques.

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les autopsies d'agranulocytoses auriques ne sont pas très nombreuses. On en compte 9 y compris les 5 que nous avons pratiquées personnellement. Elles ont été faites dans des conditions assez différentes : 7 malades sont morts au cours de leur agranulocytose (obs. 4, 2 et 9, obs. 15 de MM. Flandin, Escalier, Sassier et Jolly, obs. 20 de MM. Ameuille, Kudelski et Joseph, obs. 23 de MM. Chevalier, Planchu et Badinaud, ob. 24 de M. Knud Secher.

Un malade est mort au cours de la poussée leucocytaire qui a suivi la guérison de l'agranulocytose (obs. 6).

Enfin, une fois l'autopsie a été faite 6 mois après la guérison de l'agranulocytose (obs. 1).

Ces autopsies obtenues dans des conditions très différentes permettent des rapprochements intéressants.

Les lésions anatomopathologiques qui sont une des caractéristiques de l'Agranulocytose peuvent toutes être retrouvées dans les agranulocytoses de l'aurothérapie. Leurs caractères généraux sont ceux qui ont été remarquablement exposés dans la revue

générale de Chalié. L'absence de granulocytes, l'absence de suppuration, la présence de nécroses viscérales disséminées, les hémorragies interstitielles, la prolifération du tissu réticuloendothélial, ont été retrouvés dans de très nombreux cas.

L'examen histologique de l'ulcération vélopalatine du malade de notre 2<sup>e</sup> observation (page 13) montre des lésions absolument identiques à celles qui ont été décrites dans les agranulocytoses cryptogénétiques et qui ont fait dire à certains auteurs que l'agranulocytose cryptogénétique était causée par une infection à point de départ buccal.

L'examen anatomopathologique des reins, du foie et surtout de la moelle osseuse doit être précisé davantage car l'état de ces organes est à la base des nombreuses théories pathogéniques. L'examen des reins n'a jamais montré que des lésions cadavériques banales. Les conditions habituelles des autopsies ne permettent pas de préciser l'état des épithéliums sécrétoires. On ne peut donc ni nier, ni affirmer l'existence d'une néphrite toxique. Or, on sait que certains auteurs attachaient beaucoup d'importance à l'atteinte du rein dans le mécanisme des accidents de l'aurothérapie. Nous rappellerons que les signes cliniques de néphrite et en particulier l'albuminurie manquent souvent complètement au cours des agranulocytoses auriques.

Les lésions du foie ont beaucoup plus d'importance. L'existence d'une hépatite centrolobulaire a été constatée presque toujours. Chez un de nos malades

(obs. 2), les lésions anatomiques du foie et les symptômes évoquaient l'ictère grave. D'autre part, plusieurs fois, on a constaté l'existence de lésions scléreuses plus anciennes (obs. 2 et 9). Nous rappellerons d'ailleurs que l'hépatite est presque de règle dans l'agranulocytose quelle qu'en soit l'origine. L'hépatite ne caractérise donc pas les intoxications.

La moelle osseuse, seul organe dont les lésions soient constantes est particulièrement intéressante à examiner dans les agranulocytoses de l'aurothérapie. Au point de vue technique, pour l'examen de la moelle osseuse nous rapporterons rapidement la méthode que nous avons finalement adoptée : on scie la diaphyse fémorale et on prélève la moelle diaphysaire qui ne contient que rarement des lamelles osseuses et qui peut être coupée sans décalcification laquelle altère toujours beaucoup les protoplasmes. De plus on fait des impressions de la moelle osseuse costale sur des lames qui sont ensuite colorées au May-Grunwald-Giemsa en renouvelant plusieurs fois le colorant.

Nous possédons les examens de la moelle osseuse de 5 malades morts de leur agranulocytose (obs. 2-4, 20, 23 et 24), celui d'un malade mort pendant la convalescence de l'agranulocytose (obs. 6) et celui du malade (ob. 1) qui est mort 6 mois après la guérison de ses désordres sanguins.

Les lésions de la moelle osseuse s'écartent souvent des descriptions classiques de Versé, de Rotter et de Hueber. En effet, ces auteurs décrivent une moelle

osseuse très pauvre en cellules et comme déshabillée, avec disparition complète de tous les polynucléaires, myélocytes neutrophiles et éosinophiles ainsi que des myéloblastes. Or une seule fois (obs. 4) nous avons constaté la disparition complète des polynucléaires, des myélocytes et des myéloblastes, les hématies nucléées elles-mêmes avaient disparu.

C'est la seule fois où nous avons observé une insuffisance médullaire totale et complète causée par les sels d'or. Dans l'observation de Knud Secher (obs. 24) les lésions de la moelle osseuse sont déjà moins intenses et moins diffuses. Les cellules à granulations neutrophiles ont compétement disparu mais on constate l'existence de myélocytes et de métamyélocytes éosinophiles, les myéloblastes et les érythroblastes sont sensiblement normaux. Mais c'est surtout dans les observations 2, 20 et 23 que l'on est frappé par le présence de myélocytes neutrophiles plus ou moins nombreux dans la moelle osseuse ainsi que par la persistance des cellules éosinophiles bien que les malades soient morts d'agranulocytose. M. Chalier a été surpris de trouver à l'autopsie de son malade une moelle osseuse en activité, ne concordant pas avec les descriptions classiques. Il en a conclu que « de même que l'examen du sang a ses erreurs, l'examen de la moelle osseuse a ses défaillances ». Il suppose que l'évolution rapide (4 jours) n'a pas eu le temps d'aboutir à la destruction complète des éléments granuleux. Comme les lésions histologiques observées par M. Chalier concordent

remarquablement avec celles de nos malades, nous ne croyons pas que l'on doive incriminer une défaillance de l'anatomie pathologique parce que les lésions constatées ne concordent pas avec les descriptions classiques. D'ailleurs plusieurs auteurs comme Emmanuelli Cohen ont insisté récemment sur la présence assez fréquente de myélocytes granuleux dans la moelle osseuse des malades décédés d'agranulocytose cryptogénétique.

Ils ont proposé le qualificatif d'agranulocytoses plastiques qu'ils opposent aux agranulocytoses aplastiques, ces dernières correspondant à la description classique.

Cette distinction nous paraît utile à condition de ne pas lui donner une valeur absolue car des cas intermédiaires existent.

L'insuffisance médullaire aiguë ou subaiguë qui constitue l'agranulocytose ne correspond pas forcément, croyons-nous, à une destruction de tous les éléments granuleux de la moelle osseuse. En pathologie la déficience d'un organe est rarement synonyme de destruction complète. Aussi bien l'existence d'agranulocytoses curables permettait de le prévoir.

Les agranulocytoses de l'aurothérapie nous apparaissent liées à des lésions de la moelle osseuse dont l'étendue et surtout les possibilités de réparation sont très diverses.

Les biopsies hépatiques pratiquées dans les ictères bénins et dans les ictères graves nous ont appris à connaître l'existence de lésions histologiques bru-

tales très importantes et qui se réparent parfois extrêmement rapidement, c'est pourquoi nous regrettons considérablement l'absence de biopsies qui permettraient de suivre l'évolution des lésions de la moelle osseuse et qui seraient particulièrement précieuses dans les formes curables. Malgré tout notre désir il ne nous a pas été possible d'en pratiquer.

Voici comment nous croyons pouvoir exposer les lésions médullaires des agranulocytoses aériques et leur évolution.

Parfois il y a destruction complète ou presque de tous les éléments granuleux. C'était le cas de l'observation 4. La moelle osseuse pauvre en cellules ne pouvait cependant pas être considérée comme « déshabitée ». On y voyait de nombreuses cellules mononucléées, monocytes et plasmocytes.

Plus souvent les éléments granuleux ne sont qu'incomplètement détruits. On constate, bien qu'il s'agisse de formes mortelles, la présence d'éléments de la série neutrophile : promyélocytes, myélocytes, parfois même métamyélocytes neutrophiles. La persistance des éléments de la série éosinophile qui est de règle et qui s'oppose aux descriptions classiques semble indiquer un processus de régénération. Deux explications sont possibles. Peut-être comme le pense M. Chalié, la destruction des éléments granuleux qui est en train de se poursuivre n'est-elle pas terminée. Nous ne pensons pas que cette explication puisse être invoquée dans tous les cas dont

l'évolution diffère par sa durée et même, semble-t-il, par sa nature.

Nous croyons que dans la majorité des cas la destruction complète ou plus probablement incomplète des éléments granuleux est suivie de leur régénération. La mort pouvant ainsi survenir alors que le processus de réparation n'était pas encore suffisant ou était imparfait.

Dans les formes curables et c'est le cas de l'observation 6 on peut assister à une prolifération exagérée, une véritable pullulation des éléments de la série neutrophile. Cette hyperplasie de la moelle osseuse que nous avons pu constater et qui se traduit dans le sang circulant par une leucocytose et une polynucléose neutrophile disparaît lentement. Dans l'observation 1, six mois après la guérison de l'agranulocytose, la moelle osseuse apparaissait encore comme hyperplasique.

En résumé dans les agranulocytoses de l'aurothérapie la régénération des éléments granuleux est très fréquente. Elle peut être incomplète ou trop tardive dans les formes mortelles, elle aboutit à une hyperplasie des éléments granuleux dans les formes curables.

PRONOSTIC. — Les agranulocytoses de l'aurothérapie, souvent mortelles, sont cependant moins graves que les agranulocytoses cryptogénétiques. On peut considérer le pronostic comme moins sombre dans les formes frustes ou incomplètes, lorsque les

temps de saignement et de coagulation sont normaux, lorsque que les examens de sang montrent que la leucopénie ne s'accroît pas, et surtout lorsqu'il existe une éosinophilie d'au moins 5 %. Nous avons vu l'intérêt de cette éosinophilie qui n'a pourtant pas une valeur absolue. Les autres signes ont moins d'importance, mais ils prennent de la valeur lorsqu'ils sont associés.

DIAGNOSTIC. — Au cours de l'aurothérapie il est parfois possible de faire le diagnostic clinique d'agranulocytose quand on constate un ictère grave, un purpura hémorragique qui s'accompagnent d'une forte fièvre, surtout quand il y a une angine ulcéreuse.

Mais ces symptômes, qui sont généralement tardifs, peuvent manquer. Il faut faire un examen de sang dans tous les cas suspects : angines, ictères, purpuras, éruptions bulleuses.

Nous avons vu qu'on doit considérer comme suspecte toute réaction thermique durable qui survient peu après la dernière piqûre de sel d'or. On peut éliminer facilement les réactions thermiques immédiates et transitoires qui sont fréquentes au cours de l'aurothérapie.

Mais on ne peut pas différencier par la clinique les angines banales et les poussées évolutives tuberculeuses de l'agranulocytose, il faut faire systématiquement l'examen du sang dans tous les cas suspects.

Des examens du sang faits régulièrement et fréquemment à tous les malades pour préciser le nombre

des hématies, des leucocytes et la formule leucocytaire constituent un idéal qu'il n'est presque jamais possible de réaliser. Il est beaucoup plus facile de colorer rapidement une lame et de chercher une dizaine de leucocytes sur le bord du frottis. Avec l'habitude en moins de deux minutes d'examen, on peut affirmer la présence ou l'absence d'agranulocytose.

TRAITEMENT. — Le diagnostic précoce permet de suspendre immédiatement l'aurothérapie, ce qui semble être la première condition du traitement. On pourrait considérer le fait comme non prouvé puisque nul n'a jamais osé faire une piqûre de sel d'or au cours d'une agranulocytose aurique, ce serait faire courir au malade des risques certainement très grands.

Des nombreuses thérapeutiques qui se sont proposées de guérir l'agranulocytose aucune n'a pu faire la preuve de son efficacité.

Les transfusions répétées de 100 à 200 cc. de sang nous ont cependant paru avoir une action favorable. Elles agissent sur l'anémie, et à moindre degré sur le purpura, elles semblent améliorer l'état général et cette amélioration ne paraît pas être uniquement psychique. Nous avons également utilisé l'hépatothérapie sous forme de foie de veau cru, 200 grammes par jour et d'extraits hépatiques buvables. L'hépatothérapie n'a pas sur l'anémie qui accompagne l'agranulocytose la même action que sur l'anémie pernicieuse. Son action sur l'agranulocytose elle-

même qui a été soutenue par différents auteurs est beaucoup plus discutable, elle semble du moins être inoffensive.

D'autres thérapeutiques sont plus brutales et peut-être plus dangereuses. Le Dmelcos nous a donné un résultat très favorable (obs. 8) mais au prix d'une réaction extrêmement brutale, dans un autre cas (ob. 4) son action a été nulle.

Le nucléinate de soude n'a été employé qu'une fois par MM. Achard, Coste et Cahen (obs. 12) leur malade a guéri. Le nucléotide de pentose ou pent-nucléotid prôné par les Américains a été utilisé par Rheinheimer et Smith, le malade a guéri. Cependant dans ces deux cas le pronostic paraissait relativement favorable.

Trois de nos malades traités par un extrait injectable de moelle osseuse embryonnaire Choay ont guéri, mais nous ne pouvons affirmer son efficacité.

Nous n'avons pas l'expérience de la radiothérapie médullaire, mais nous croyons que cette thérapeutique d'efficacité douteuse n'est peut-être pas sans danger.

Dans l'ensemble ces différences thérapeutiques ont une efficacité discutable. Elles n'ont pas de base expérimentale, car on n'a pu réaliser d'agranulocytoses chez l'animal, elles n'ont été employées que dans des cas peu nombreux et qui surtout ne sont pas comparables.

Nous avons vu que dans l'agranulocytose et surtout dans les agranulocytoses de l'aurothérapie il

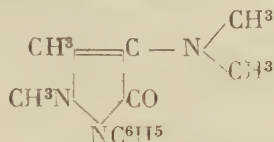
existe très souvent un processus de régénération spontanée des granulocytes.

Les transfusions répétées, les soins d'hygiène et peut-être l'hépatothérapie semblent agir en améliorant l'état général, en prolongeant l'évolution et en permettant ainsi d'attendre la guérison spontanée.

## INTOXICATIONS ASSOCIÉES. AMIDOPYRINE

Nous nous sommes demandés si un autre médicament employé au cours de l'aurothérapie ne pourrait pas être la cause méconnue de l'agranulocytose. La découverte du rôle important de l'amidopyrine dans l'agranulocytose impose cette recherche.

L'amidopyrine ou pyramidon



ou 1 phényl, 2, 3 diméthyl-diméthylaminopyrazolone est utilisé comme analgésique et antithermique.

Associé aux barbituriques il entre dans la composition d'un grand nombre de spécialités analgésiques et soporifiques. Ce corps qui semblait anodin est considéré actuellement par beaucoup d'auteurs étrangers comme la cause la plus fréquente de l'agranulocytose. Kracke le premier, en 1931 signale que les produits contenant des groupements benzéniques peuvent être à l'origine de certaines agranulocytoses, et l'attention se porte d'abord sur les barbituriques. Mais tandis que le rôle des barbituriques reste discuté, on incrimine bientôt l'amidopyrine qui leur est bien souvent associée, on signale aussi le rôle possible de l'antipyrine. En peu de temps une quarantaine au moins de travaux américains, allemands, hollandais, danois, ont été consacrés à cette question.

On a d'abord signalé des cas assez nombreux où une agranulocytose était<sup>s</sup> survenue après l'absorption de doses normales ou même assez faibles d'amidopyrine.

Plusieurs auteurs ont ensuite revu leurs observations d'agranulocytose spontanée. Schellekens et Duysings disent avoir pu établir que 9 de leurs malades sur 13, Fitz Hugh que 17 de ses malades sur 26 avaient absorbé de l'amidopyrine juste avant le début ou pendant la maladie. Certains auteurs comme H. Jackson ont critiqué ces affirmations et ils ont rappelé qu'on peut utiliser des antipyrétiques au début d'une agranulocytose encore minime sans qu'il y ait là autre chose qu'une coïncidence. Il en est ainsi quand le médicament n'a été donné que pendant peu de temps et que l'agranulocytose a été découverte peu après. Cependant Jackson pense qu'il se pourrait que l'amidopyrine fût alors un facteur d'accélération ou qu'elle aggravât des formes subcliniques. Sur 27 cas d'agranulocytose retenus par lui, 56 % avaient à un certain moment absorbé de l'amidopyrine ; Jackson considère que l'amidopyrine est la cause probable de l'agranulocytose dans 26 % des cas, et qu'il n'y a qu'une coïncidence dans 30 % des cas. Certaines observations qui constituent de véritables expériences sur l'homme sont particulièrement intéressantes. Plusieurs auteurs signalent des rechutes qui coïncident avec une nouvelle absorption du médicament. Enfin plusieurs fois après la guérison de l'agranulocytose, on a

redonné de l'amidopyrine en observant les modifications du sang. Benjamin et Biedermann donnent 65 centigrammes d'amidopyrine et observent une chute des leucocytes de 3.700 à 1.000 sans modification marquée de la formule. Madison et Squier voient en 12 heures le nombre des granulocytes tomber de 6.850 à 1.200. Il ne faudrait pas croire cependant que de telles réactions soient constantes. Plum Preben donne 20 centigrammes d'amidopyrine et voit le nombre des leucocytes s'abaisser en 2 heures de 9.000 à 2.000 puis remonter à 11.500 pour revenir à 2.000 24 heures après l'ingestion. Il y a ensuite une montée progressive.

Videbech a donné 20 centigrammes d'amidopyrine sans obtenir de modifications des leucocytes et cela deux fois de suite chez le même malade.

Nous avons rapporté à la Société d'Hématologie le 6 juillet 1935 l'observation d'une agranulocytose apparue chez une femme qui utilisait une spécialité à base d'amidopyrine et qui, après le début des accidents, avoir absorbé 4 grammes d'antipyrine. C'est à notre connaissance le premier cas qui ait été publié en France.

Plusieurs particularités rendaient cette observation intéressante : la gravité des lésions locales et de l'état général, l'absence d'éosinophilie semblaient permettre de porter un pronostic fatal. Et cependant la malade a guéri rapidement en l'absence de toute thérapeutique. Après la guérison nous avons étudié l'action de 5 centigrammes, puis de 50 centi-

grammes d'amidopyrine en faisant des examens de sang en série. Le nombre des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles a présenté des fluctuations trop faibles pour que nous croyions pouvoir leur attribuer une valeur absolue.

Nous n'avons donc pas pu démontrer que l'amidopyrine était bien la cause de l'agranulocytose de notre malade. Mais nous ne pensons pas que l'absence de désordres sanguins après l'épreuve de l'amidopyrine démontre que ce corps n'était pas la cause de l'agranulocytose et qu'il n'y avait là qu'une coïncidence. Notre troisième observation nous a montré une agranulocytose aurique chez laquelle nous avons pu après guérison reprendre l'aurothérapie sans incidents. La date à laquelle on donne les médicaments, les doses employées, leur répétition ont peut-être une importance que nous ignorons. Le problème de l'apparition d'une agranulocytose au cours d'un traitement presque toujours bien toléré comprend encore bien des inconnues.

Depuis que ces travaux ont été publiés plusieurs associations médicales et même le gouvernement des États-Unis ont averti officiellement les médecins et le public que l'amidopyrine et les spécialités qui en contiennent peuvent amener la mort par agranulocytose.

L'amidopyrine serait donc pour de nombreux auteurs la cause la plus fréquente de l'agranulocytose. Il n'est d'ailleurs pas possible de savoir avec

quelle fréquence l'agranulocytose se produit au cours d'une thérapeutique aussi courante et si peu contrôlée. La connaissance du rôle de l'amidopyrine a transformé le problème de l'agranulocytose. Certains auteurs vont jusqu'à voir dans l'amidopyrine la cause unique de l'agranulocytose. Ils mettent en doute l'existence des agranulocytoses spontanées et celle des autres agranulocytoses toxiques. Cependant dans certains cas on a pu établir qu'il n'y avait jamais eu absorption d'amidopyrine et que le novarsénobenzol reste dans ces cas la cause la plus probable. Enfin quelques cas assez peu nombreux demeurent cryptogénétiques. Il est donc devenu nécessaire de rechercher si le malade au cours de l'aurothérapie, n'a pas absorbé de pyramidon ou quelque spécialité analgésique. Knud Secher (obs. 24) dans une lettre qu'il nous a envoyé personnellement nous affirme que « l'agranulocytose n'a rien à voir avec la sanocrysine. J'ai traité 600 ou 700 tuberculeux par la sanocrysine sans jamais rencontrer un seul cas d'agranulocytose. J'ai traité 200 rhumatisants et parmi ceux-ci j'ai eu quel cas d'agranulocytose mais les malades avaient tous reçu des préparations amidopyriques pour calmer les douleurs. » Cependant l'emploi d'analgésiques est beaucoup plus rare dans la tuberculose pulmonaire que dans le rhumatisme chronique. Nous n'avons d'ailleurs pas pu retrouver l'emploi du pyramidon ou d'aucun analgésique suspect chez nos huit malades personnels. Nous remercions MM. Flandin, Cha-

baud, Chalier et Jullien des renseignements qu'ils nous ont procurés. Le malade de M. Flandin (obs. 15) n'avait pas absorbé de pyramidon pendant son séjour à l'hôpital, il est peu probable, mais non impossible, qu'il en ait pris avant son hospitalisation. Les malades de MM. Chabaud, Chalier et Jullien (obs. 17-23-21) n'avaient certainement jamais absorbé de pyramidon ou d'analgésiques qui auraient pu en contenir.

L'aurothérapie reste donc bien une causée d'agranulocytose. Mais parmi les cas observés les seuls qui soient certainement dûs à l'or sont ceux où on peut affirmer que l'amidopyrine n'a sûrement pas été employée.

Au cours de l'aurothérapie l'absorption d'amidopyrine expose-t-elle davantage à l'agranulocytose ? Le pourcentage anormalement élevé d'agranulocytoses que Knud Secher a observé chez les rhumatisants qui recevaient à la fois de l'amidopyrine et des sels d'or permet de le supposer. De toutes façons il semble qu'on doive éviter particulièrement au cours de l'aurothérapie le pyramidon et les spécialités qui en contiennent, l'antipyrine et peut-être même les barbituriques.

Nous avons recherché dans nos observations si nous n'avions pas donné à quelque moment un autre médicament qui paraissait inoffensif et qui pourrait maintenant être soupçonné. Nous n'avons donné que de la cryogénine. Une seule fois (obs. 1) celle-ci avait été donnée à la dose de 0 gr. 50 par jour pendant

les quinze jours qui ont précédé l'apparition d'une agranulocytose, mais ensuite la cryogénine a été employée à nouveau pendant 3 mois sans que les examens de sang en série n'aient rien montré d'anormal. Chez un 2<sup>e</sup> malade (obs. 3) la cryogénine qui n'avait pas été utilisée avant l'apparition de l'agranulocytose, a été administrée ensuite sans qu'on observe aucune modification sanguine. Il semble donc qu'on peut écarter la cryogénine comme cause possible de l'agranulocytose. Il n'y a d'ailleurs aucune analogie entre la composition chimique de la cryogénine et celle de l'amidopyrine.

## EXPÉRIMENTATION

On n'a pas encore pu produire chez l'animal d'agranulocytoses déclanchées par les sels d'or. L'étude expérimentale des désordres sanguins causés par les sels d'or a porté surtout sur le cobaye et le lapin. Ces animaux ne sont sensibles qu'à de fortes doses de sels d'or et l'intoxication est alors très différente de ce que l'on observe en pathologie humaine. Nos recherches sur ce point ont été complètement négatives.

Nous avons également entrepris des recherches sur le chat, car il ne semble pas qu'on ait jusqu'à ce jour étudié l'action des sels d'or sur le sang et les organes hématopoiétiques de cet animal. Le chat est beaucoup plus sensible à l'or que le cobaye et le lapin et on doit utiliser des doses qui sont de l'ordre de celles que l'on emploie pour l'homme. Ces recherches que nous poursuivons ne nous ont pas permis de constater de désordres sanguins caractéristiques et en particulier nous n'avons observé ni leucopénie ni neutropénie.

Parmi les travaux consacrés à l'étude des désordres sanguins causés par les sels d'or, nous ne mentionnerons pas ceux qui n'ont été faits que sur un petit

nombre d'animaux et qui n'ont permis de constater que des modifications légères, transitoires et variables de la leucocytose ou de la formule leucocytaire. Nous ne citerons que les recherches qui ont donné des résultats positifs.

MM. Leblanc et Stefanescu qui ont expérimenté sur le lapin ont constaté par l'analyse chimique que l'on trouvait de l'or dans le plasma et non pas dans les hématies.

MM. Fiessinger et Laur ont décelé par la réaction du chlorure stanneux, la présence d'or dans le protoplasma des leucocytes granuleux quatre heures après l'injection de sels d'or. Ils suggèrent que l'or, transporté électivement par les polynucléaires granuleux pourrait entraîner leur dégénérescence et à la longue un épuisement de la fonction granulogénétique de la moelle osseuse. Nous rappellerons à ce sujet qu'on constate habituellement au cours des traitements auriques de la leucocytose et de la polynucléose neutrophile, et que l'agranulocytose a plus souvent le caractère d'une complication brutale que d'un épuisement progressif.

Les travaux de P. E. Weil, Gross et Bousser ont montré que les sels d'or rendaient *in vitro* le sang incoagulable, et assez semblable au sang des hémophiles; cependant chez l'homme et chez l'animal on ne constate par d'allongement du temps de coagulation après injection de sel d'or.

Jean Bernard au cours de recherches très intéressantes a réussi à faire apparaître des purpuras

hémorragiques chez le rat, au moyen d'injection de crisalbine dans la moelle fémorale. Il a essayé d'introduire dans la moelle osseuse d'autres corps de nature diverse (benzol, goudron, silice) sans obtenir le syndrome hémorragique produit par l'or. Le purpura n'apparaît pas non plus si l'on introduit les sels d'or par voie sous-cutanée ou intraveineuse à des doses identiques ou légèrement supérieures à celles employées pour l'injection intramédullaire.

## CLASSIFICATION

Comment doit-on classer les agranulocytoses de l'aurothérapie. Doit-on opposer les agranulocytoses toxiques à l'agranulocytose spontanée. L'intoxication causale modifie-t-elle les symptômes, les désordres sanguins ou l'évolution ?

Nous retrouvons ici encore le problème de la définition de l'agranulocytose. Les agranulocytoses de l'aurothérapie ne répondent pas à la définition donnée par Schultz de l'agranulocytose pure. Leur étiologie n'est pas complètement inconnue, elles peuvent se compliquer d'un syndrome hémorragique, elles guérissent parfois. Cependant ni leurs symptômes, ni leurs désordres sanguins, ni leurs lésions anatomiques ne permettent de les opposer aux agranulocytoses dites spontanées. Ces dernières ne constituent d'ailleurs qu'un groupe d'attente. Schultz lui-même avait publié dans ses observations initiales une agranulocytose causée par le novarsénobenzol et la découverte de l'intoxication par l'amidopyrine transforme en agranulocytoses toxiques beaucoup d'agranulocytoses que l'on croyait spontanées.

Les agranulocytoses de l'aurothérapie ressemblent tellement aux autres agranulocytoses toxiques qu'elles pourraient paraître identiques. La liste des produits qui déterminent parfois des agranulocytoses s'allonge d'ailleurs constamment. Les plus importants sont l'amidopyrine, les arsénobenzènes, les sels d'or. Mais il faut citer le stovarsol, les sels de bismuth, le mercure, le benzol, le dinitrophénol, les corps radio-actifs, la vaccination antityphique (certaines de ces agranulocytoses toxiques seraient peut-être dues à une intoxication méconnue par l'amidopyrine ou un de ses dérivés). Cette longue liste de substances si diverses qui déterminent rarement ou exceptionnellement des agranulocytoses impose déjà l'idée que l'agranulocytose est avant tout une réaction liée au terrain.

L'intérêt des agranulocytoses de l'aurothérapie n'est pas seulement d'ajouter un produit à cette liste. Elles se distinguent par plusieurs particularités. D'abord leur fréquence : le nombre des cas publiés est encore inférieur aux agranulocytoses des arsénobenzènes, mais ceux-ci sont beaucoup plus souvent employés que les sels d'or. Si l'on met à part l'intoxication par l'amidopyrine, l'aurothérapie semble bien être de toutes les thérapeutiques celle qui se complique le plus souvent d'agranulocytose.

De plus les sels d'or sont intéressants par la diversité des doses employées qui vont de 10 centigrammes par semaine pour les uns à 1 gr. 50 par semaine pour les autres. Les arsénobenzènes, le bismuth sont

utilisés par les différents auteurs d'une manière beaucoup plus uniforme.

Enfin certaines particularités cliniques des agranulocytoses de l'aurothérapie doivent être signalées. Les désordres sanguins apparaissent généralement peu après l'injection déclanchante ils prennent assez souvent la forme d'agranulocytose pure ou d'agranulocytose fruste, leur guérison est relativement fréquente et rapide. Les agranulocytoses frustes, dont les désordres sanguins sont ceux des agranulocytoses typiques et dont le seul symptôme est la fièvre, peuvent paraître spéciales à l'aurothérapie.

Ces différences s'expliquent en partie par le fait que l'agranulocytose survient chez des malades observés et souvent même hospitalisés pour leur tuberculose pulmonaire. L'examen peut être plus précoce, les agranulocytoses même frustes peuvent plus facilement être dépistées. Cependant les conditions différentes d'examen ne suffisent sans doute pas à expliquer que les agranulocytoses auriques sont beaucoup plus fréquentes, de symptomatologie plus souvent discrète, d'évolution plus aiguë et plus favorables que les agranulocytoses du novar, du bismuth. Les unes comme les autres semblent être des réactions d'intolérance liées au terrain, ce qui explique leur étroite ressemblance, mais leurs légères différences, leur fréquence plus ou moins grande nous semblent en rapport avec les causes déclanchantes différentes.

*Étiologie.* — Nous ne croyons pas que l'apparition

d'agranulocytoses au cours de l'aurothérapie puisse être considérée comme une simple coïncidence. L'observation par M. Troisier d'une neutropénie curable chez un tuberculeux non traité par l'or pose le problème du rôle possible de la tuberculose. Mais ce cas reste encore unique et nous n'avons pu en observer un seul chez les tuberculeux qui ne sont pas traités par la crisalbine ; d'autre part les désordres sanguins peuvent guérir alors que la tuberculose continue à évoluer. Enfin, nous rappellerons que les désordres sanguins graves observés par M. Achard sont apparus chez des rhumatisants chroniques traités par les sels d'or.

Une intoxication méconnue par l'amidopyrine ou un de ses dérivés, serait d'après M. Knud Secher, la véritable cause des agranulocytoses de l'aurothérapie. Cette explication est admissible pour certaines observations, mais dans d'autres cas on peut affirmer qu'il n'y a pas eu absorption d'amidopyrine. Nous avons vu qu'on pouvait écarter le rôle possible de la cryogénine. Dans un grand nombre d'observations la seule intoxication existante est le traitement aurique. D'autre part nous avons été frappés par la rapidité avec laquelle les sels d'or semblent déclencher les accidents. La fièvre, le purpura apparaissent souvent le lendemain de la dernière injection de crisalbine, parfois ils surviennent presque immédiatement. D'autres manifestations d'intolérance à l'or, des érythèmes, peuvent les accompagner.

Nous nous sommes demandés si le fait que ces accidents graves ne sont observés que depuis peu de temps et surtout en France n'était pas en rapport avec une altération du produit (le sulfure d'or, entre autres, a été incriminé). Le Professeur Tiffeneau nous a dit que la crisalbine, corps chimiquement défini, n'était pas susceptible d'altérations et d'impuretés qui puissent faire courir des risques spéciaux.

Si l'or est la cause déclanchante de l'agranulocytose comment pouvons-nous expliquer son action aux doses thérapeutiques ?

Trois grandes théories ont été proposées pour expliquer les différents accidents de la chimiothérapie :

— L'intoxication.

— Les réactions d'intolérance défendues par M. Tzanck.

— L'infection biotrope selon la conception de M. Millian.

L'explication la plus simple, celle que l'on envisage tout d'abord et qui peut sembler évidente, fait des agranulocytoses de l'aurothérapie des accidents d'intoxication. On croit pouvoir les éviter en faisant des doses de plus en plus faibles atteignant un total moins élevé. De nombreux médecins qui emploient des doses « faibles » de sel d'or (5 à 15 centigrammes par injection, 2 à 3 grammes de dose totale) sont persuadés qu'ils ne risquent pas de voir apparaître une agranulocytose, et peut-être risquent-ils moins alors de faire de diagnostic.

Cependant nous avons vu que les agranulocytoses surviennent après des doses extrêmement variables de sel d'or. Des doses très faibles et peu nombreuses peuvent entraîner une agranulocytose : Doses totales 8 centigrammes (obs. 16) 30 centigrammes (obs. 14). De plus c'est un accident rare quelles que soient les doses. Presque tous les malades supportent bien les doses « fortes » (50 centigrammes par injection, 10 grammes de dose totale) sans présenter de leucopénie ni de neutropénie même légères.

L'agranulocytose apparaît brusquement après la piqûre déclanchante, elle peut guérir alors que l'or n'est pas encore éliminé.

Accidents liés au terrain, les agranulocytoses auriques ressemblent aux agranulocytoses des arsénobenzènes, du bismuth. On peut en rapprocher les observations publiées en Allemagne d'agranulocytoses spontanées qui ont guéri après un traitement par de fortes doses d'un autre sel d'or, le solganal A.

Les neutropénies auriques ne sont pas des accidents d'intoxication dues à de trop fortes doses, ce sont des accidents d'intolérance. Notre troisième observation en donne presque la démonstration expérimentale. En effet quinze jours après la guérison d'une neutropénie aurique qui avait paru grave, nous avons pu reprendre le traitement par de fortes doses de crisalbine sans aucun accident, sans modifications du sang. Comme les autres accidents de l'aurothérapie (stomatites, érythèmes), la neutro-

pénie peut parfois ne pas se reproduire si l'on reprend le traitement dans les mêmes conditions.

La plupart des agranulocytoses de l'aurothérapie, sinon toutes, sont donc des réactions d'intolérance liées avant tout au terrain. La notion de réaction d'intolérance limite considérablement le rôle des doses utilisées, mais ne le supprime pas forcément. Les doses utilisées pourraient jouer un rôle dans la fréquence d'apparition de l'agranulocytose, mais il n'est pas possible actuellement de l'affirmer.

M. Millian pense que les agranulocytoses de l'aurothérapie sont des accidents biotropiques c'est-à-dire qu'elles sont causées par une infection réveillée par les sels d'or. Cette infection pourrait être produite par des microbes connus, cultivables, non spécifiques ou par un virus inconnu et incultivable. Les hémocultures et les inoculations que nous avons effectuées, de même que celles des autres expérimentateurs sont toutes restées négatives. On peut donc éliminer les microbes connus, cultivables comme les streptocoques, les staphylocoques dont on a discuté le rôle dans certaines agranulocytoses spontanées ou toxiques (Merklen). Il est plus difficile de discuter le rôle d'un virus inconnu et incultivable. Cependant on ne trouve pas de contagion entre les malades d'une même salle soumis au même traitement aurique. Enfin le temps d'incubation serait extrêmement variable puisqu'on trouve tous les intermédiaires entre 15 jours et un an.

Nous savons peu de choses sur ce qui détermine

l'apparition d'une agranulocytose au cours d'un traitement aurique. Nous pouvons seulement écarter certaines théories qui ont été proposées. L'or ou l'or associé à un radical soufré n'est qu'un des facteurs d'apparition de l'agranulocytose, la dose utilisée n'ayant qu'une action douteuse tout au moins dans la limite des doses thérapeutiques.

Le « terrain » joue un rôle particulièrement important, non seulement dans les agranulocytoses de l'aurothérapie, mais encore dans tous les accidents de la chimiothérapie. Depuis longtemps déjà on a remarqué qu'un même médicament pouvait avoir une action différente suivant les malades parce que ceux-ci sont en réalité profondément différents. Et c'est à cette structure intime particulière à chaque individu qu'on a donné le nom de « terrain ». Cette théorie peut sembler vague, mais elle n'est pas plus imprécise que nos connaissances sur ce sujet. En particulier nous sommes incapables de distinguer et nous désignons par le même nom de terrain les modifications acquises et les caractères permanents. Les différences les plus importantes entre les malades échappent à nos moyens d'examen. Nous sommes incapables de discerner ce qui caractérisait le malade qui seul a présenté une agranulocytose parmi le millier de malades traités. Une insuffisance rénale, ou plutôt une insuffisance hépatique jouent peut-être un rôle mais des centaines de tuberculeux au foie gras ou alcooliques ne font pas d'agranulocytose au cours de l'aurothérapie.

Il est le plus souvent impossible de mettre en évidence l'existence du sol hématique sur lequel a insisté récemment encore et à juste titre P. E. Weil. Les antécédents d'anaphylaxie (urticaire, obs. 13) sont exceptionnels. Les quelques cas où on avait examiné le sang avant l'aurothérapie n'avaient rien montré d'anormal (obs. 12 et 16).

Il semble pourtant que le terrain spécial qui est une des conditions de l'agranulocytose n'a pas le caractère d'une modification permanente. Nous avons vu plusieurs fois une agranulocytose survenir après une seconde cure alors que la première avait été bien supportée. Inversement nous avons pu une fois après la guérison d'une agranulocytose reprendre le traitement aurique sans incident.

On pourrait proposer de nombreuses théories sur la nature du terrain qui prédispose à l'agranulocytose à l'occasion d'un traitement aurique. S'agit-il d'un trouble fonctionnel de certains organes et plus particulièrement de la moelle osseuse dont nous connaissons si mal la physiologie et la pathologie. S'agirait-il de troubles humoraux complexes. Nous manquons d'éléments positifs pour faire autre chose que développer des hypothèses.

Cependant on est frappé par l'analogie qui existe entre les accidents et le pouvoir curatif des sels d'or. Il ne semble plus possible d'invoquer une action bactéricide de l'or sur le bacille de Koch. L'aurothérapie n'est pas spécifique, son action est irrégulière, variable, imprévisible. Pour beaucoup d'auteurs les

sels d'or agissent en modifiant le terrain du tuberculeux ou du rhumatisant.

Peut-être faut-il voir la raison de l'action favorable ou défavorable des sels d'or dans le fait qu'ils produisent des modifications importantes, inconnues et brutales du terrain ; et ces modifications du terrain variables selon les individus, doivent être influencées par le terrain préexistant.

Le problème des agranulocytoses de l'aurothérapie qui fait partie de la grande question des accidents de la chimiothérapie rejoint ici le problème de l'action thérapeutique de la chimiothérapie.

## CONCLUSIONS

L'agranulocytose est de beaucoup la plus grave de toutes les complications de l'aurothérapie. Cependant les agranulocytoses auriques semblent moins graves que les autres agranulocytoses car les formes curables et frustes ne sont pas rares (chez la moitié de nos malades les désordres sanguins ont guéri). Mais il s'agit presque toujours de tuberculeux et il semble que la tuberculose soit nettement aggravée par cette complication.

D'après nos observations personnelles sa fréquence au cours de l'aurothérapie doit être de l'ordre de un cas sur mille. L'agranulocytose est donc plus fréquente dans l'aurothérapie que dans toutes les autres thérapeutiques. Il faut toutefois faire une exception pour l'amidopyrine sur laquelle nous sommes insuffisamment renseignés.

L'agranulocytose doit être souvent méconnue car les symptômes sont généralement peu caractéristiques surtout chez les tuberculeux et le diagnostic n'est possible que si l'on fait systématiquement l'examen du sang dans tous les cas suspects.

L'agranulocytose apparaît le plus souvent brusquement ; aucun symptôme clinique et même aucun

critère hématologique ne semblent permettre de prévoir son apparition. L'âge et le sexe des malades, les doses de sels d'or et leur nature sont extrêmement variables. Bien qu'on ait parfois attribué l'agranulocytose à l'emploi de doses trop fortes de sel d'or, elle peut être déclanchée par des doses très faibles : (3 piqûres de 10 centigrammes, 2 piqûres de 4 centigrammes).

Les sels d'or peuvent déterminer des agranulocytoses pures, des aleucies hémorragiques et aussi des formes intermédiaires qui empêchent de donner à ces syndromes cliniques une valeur absolue. Nous avons observé aussi des agranulocytoses frustes dont les désordres sanguins sont ceux des agranulocytoses confirmées et dont le seul symptôme est la fièvre. Nous croyons que si on les recherche systématiquement on pourra observer des cas identiques au cours d'autres intoxications ou même sans cause apparente.

L'amidopyrine ou pyramidon et à un moindre degré les corps voisins semblent une cause très importante d'agranulocytose. Nous avons eu l'occasion d'en observer un cas. La découverte du rôle joué par des médicaments considérés jusqu'alors comme inoffensifs oblige à réviser les observations d'agranulocytoses toxiques. Dans certaines agranulocytoses de l'aurothérapie, l'absorption d'amidopyrine a pu être parfois méconnue, mais il est impossible d'invoquer cette étiologie dans les observations où l'or constitue certainement la seule intoxication.

Pratiquement, il semble nécessaire de proscrire au cours de l'aurothérapie le pyramidon et les nombreuses spécialités analgésiques et soporifiques qui en contiennent.

Les agranulocytoses de l'aurothérapie ne sont pas dues à une véritable intoxication par l'or. Les doses utilisées sont très variables, il s'agit d'un accident exceptionnel quelles que soient les doses, enfin nous avons pu, une fois, après la guérison d'une agranulocytose aurique reprendre l'aurothérapie sans incidents.

Nous croyons que les agranulocytoses de l'aurothérapie doivent être considérées comme une réaction d'intolérance à l'or, liée au terrain sans que nous sachions rien ni de ce terrain, ni de cette intolérance.

Vu : Le Doyen,  
ROUSSY.

Vu : le Président de Thèse,  
LEMIERRE,

Vu et permis d'imprimer :  
Le Recteur de l'Académie de Paris ;  
CHARLÉTY.



## BIBLIOGRAPHIE

Nous ne donnons ici que les références des travaux se rapportant directement ou indirectement aux agranulocytoses de l'aurothérapie. Pour les autres accidents de l'aurothérapie on pourra consulter les bibliographies données par :

JAUNEAU. — Thèse Paris, 1931.

ALBEAUX-FERNET. — *La science médicale pratique* (1<sup>er</sup> et 15 avril 1934, p. 234-277).

HINAULT et MOLLARD. — *Le traitement aurique de la tuberculose* (Vigot, Paris, 1934).

Pour les travaux sur l'agranulocytose antérieurs à 1932 on consultera la revue générale de Chalier, Martin et Naussac : *Le Sang*, décembre 1932, janvier 1933. Avant cette date nous ne signalerons que les travaux auxquels nous nous sommes plus spécialement reportés. Nous énumérerons d'abord et dans l'ordre chronologique les observations originales d'agranulocytoses auriques.

JACOB et DOUADY. — Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. Hôp. Paris*, 9 mai 1930, p. 798).

JACQUELIN et ALLANIC. — Sur un nouveau cas d'agr. post-chrysothérapique (*Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 22 avril 1932, p. 539-544).

ACHARD, COSTE et CAHEN. — A propos des désordres hématologiques provoqués par les sels d'or (*Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 22 avril 1932, p. 547-557).

ANGÉRAS et GINSBOURG. — Aleucie hémorragique (agranulocytose) post-chrysothérapique (*Le sang*, 1932, n° 7, p. 798-800).

- ARMAND-DELILLE, GAVOIS et BAYLE. — Intoxication aurique grave malgré de faibles doses : manifestations cutanées et modifications sanguines (*Revue franç. de Pédiatrie*, n° 1, t. IX, 1933, p. 654-658, *Revue de la Tuberculose*, n° 10, déc. 1932, p. 1031).
- FLANDIN, ESCALIER, SASSIER et JOLY. — Un cas d'agr. mortelle par intolérance à l'or chez un tuberculeux pulmonaire (*Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 28 avril 1933, p. 556-561).
- RHEINHEIMER et SMITH. — Granulopenia : report of case following injection of golden sodium thiosulphate (*Southwestern Medicine*, juillet 1933, p. 239-240).
- CHABAUD, GINSBOURG et LANGLET. — Un cas de syndrome agranulocytaire aurique fruste (*Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 13 novembre 1933, p. 1238-1240).
- MOREAUX (R.). — Deux cas d'agranulocytose. *Comptes rendus des séances de la Soc franç d'O. R. L.* (XLVI<sup>e</sup> Congrès français d'otorhino-laryngologie 1933).
- AMEUILLE, KUDELSKI et JOSEPH. — Aleucie hémorragique d'apparition retardée observée au cours d'un traitement par la crisalbine (*Bull. Mem. Soc. méd. Hôp. Paris*, 11 décembre 1933, n° 31, p. 1428-1431).
- COURTOIS (R.). — Anémie aplastique hémorragique chez un tuberculeux pulmonaire traité par l'hyposulfite d'or et de sodium (*Revue belge de la tuberculose*, janvier-février 1934, p. 46-54).
- JULLIEN (W.). — Aleucie hémorragique observée au cours d'un traitement par la crisalbine évolut. favorable (*Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 12 février 1934, p. 174-178).
- MARGAROT (J.), RIMBAUD et BÉTOULIÈRES. — Syndrome agranulocytaire au cours d'un traitement aurique (Réunion dermatologique de Lyon, 15 février 1934 in *Bull. de la Soc. de Dermat. et Syphil.*, n° 4, p. 545).
- CHALIER, PLANCHU et BADINAUD. — Sur un cas de syndrome agranulocytaire post-aurique (*Soc. méd. Hôp. de Lyon*, 6 mai 1934, in *Lyon Médical*, 1<sup>er</sup> juillet 1934, p. 774).
- FARINA (M.). — Agranulocitosi di Schultz du auroterapia (*Il Morgagni*, 19 août 1934, p. 991-993).
- KNUD SECHER. — Sanocrysin problems. Thrombopenia during

sanocrysin treatment (*Acta tuberculosea Scandinavia*, 1934, p. 120-130).

ACHARD, BARIETY et DESBUCQUOIS. — Hypogranulocytose (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 8 mai 1931).

ALBEAUX-FERNET (M.). — Les accidents de la médication par l'or (*La science médicale pratique*, 1<sup>er</sup> avril, 15 avril 1934, p. 234-277).

AMEUILLE (P.) et HINAULT (V.). — Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire et leur traitement (*Paris Médical*, 9 janvier 1932).

AUBERTIN, BLANCSTEIN et LEHMANN. — 2 cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par l'acétylarsan et le bismuth (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 24 mai 1929).

AUBERTIN et LÉVY. — Agranulocytoses frustes au cours des traitements antisyphilitiques (*Annales de Méd.*, t. XXVII, n° 2, février 1930, p. 151).

AUBERTIN et LÉVY. — L'agranulocytose (*Arch. Mal. du cœur et des vaisseaux*, p. 369, 1928).

BALDRIDGE et MELDES. — Sur l'agranulocytose (*Am. Journal of Med. Sc.*, 1932).

BENHAMOU. — Sur l'Agranulocytose (*Annales de Médecine*, n° 27, p. 165-189, février 1930).

BENHAMOU, NOUCHY et SUDAKA-PLANTY. — Agr. arsenicales (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 15 juillet 1929).

BENHAMOU, TENIM et LOFRANI. — Agranulocytose post-stovarsolique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 6 novembre 1933, n° 25, p. 1162-1165).

BENJAMIN (J. E.) et BIEDERMAN (J. B.). — Agranulocytie leucopenia... Observations on the effect of amidopyrine (*J. Am. Med. Ass.*, vol. 103, n° 3, 21 juillet 1934, p. 161-163).

BERNARD (Jean). — Reproduction expérimentale du syndrome hémorragique aurique (*Soc. française d'hématologie, Le sang*, n° 1, 1935, p. 85-87).

- BERNARD (Léon). — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par le thiosulphate d'or et de sodium (*Paris Médical*, janvier 1933, p. 22).
- BERNARD (Léon), MAYER et HECHTER. — Tuberculose et sels d'or ; cinq ans de traitement au dispensaire Léon Bourgeois (*Ann. de Méd.*, n° 3, octobre 1933, p. 197).
- BIX. — Un cas de guérison de septicémie agranulo cytique (*Klin.Wschr.*, 1928, n° 23).
- BONAFÉ et MOLLARD (H.). — Syndrome purpurique au cours de la chrysothérapie (*Bulletin médical de la station d'Hauteville*, octobre 1929).
- CARNOT, DELAFONTAINE et VÉRAN. — Purpura hémorragique et syndrome agranulocytaire au cours d'un traitement par l'arsenic ; éosinophilie pendant la convalescence (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 15 juin 1931).
- CARUSI. — Désordres sanguins au cours de l'aurothérapie, étude clinique et expérimentale (*Minerva medica*, 15 décembre 1933, p. 839-845).
- CASTEL (J. du) et DEBROISE (G.). — Aurides ulcéreuses de la muqueuse buccale (*Archives hospitalières*, n° 4, juillet 1933).
- CHALIER (J.), MARTIN (J. F.) et NAUSSAC (H.). — Sur l'agranulocytose (*Le sang*, décembre 1932, janvier 1933).
- CHEVALLIER (P.). — La maladie de Werner-Schultz (*Le sang*, 1929).
- CHEVALLIER (Paul). — Les aplasies sanguines (*Paris Médical*, 5 août 1933, p. 119).
- CHEVALLIER (Paul) et FLANDIN. — Un cas d'aleucie hémorragique (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1929, p. 836).
- CLERC, DESCHAMPS, STIEFFEL. — Leucoblastomatose aiguë à formule aleucémique (*Soc. méd. Hôp. Paris*, 1927, p. 299).
- COHEN (E.). — Sur la classification de l'agranulocytose. Formes plastiques et aplastiques, la panmyélose plastique (*Le sang*, n° 9, 1933).
- COSTE (N.). — Un cas de leucémie à cellules indifférenciées et à évolution suraiguë observée chez un tuberculeux pulmonaire traité par les sels d'or (*Bull. et mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, n° 10, 26 mars 1934).

- COSTE (F.) et BOURDERON (S.). — Sur l'utilité des contrôles hématologiques des rhumatisants traités par l'or (*Paris Médical*, 3 décembre 1932).
- DUMAREST (F.), LEBEUF (F.) et MOLLARD (H.). — Soixante cas de tuberculose pulmonaire traitée par des suspensions huileuses de sels d'or (*Presse médicale*, n° 62, 3 août 1932).
- DUMAREST (F.), MOLLARD (H.) et PAVIE (P.). — Les modifications de la formule sanguine au cours de l'aurothérapie (*C. R. de la Soc. de Biologie*, 107, p. 794-795, 30 juin 1931).
- FAUTREL (M.). — Contribution à l'étude expérimentale des modifications de la coagulabilité sanguine et résistance globulaire par 3 sels d'or (*Thèse de Paris*, 1934, Vigot).
- FIESSINGER (N.) et LAUR (C. M.). — La fixation de l'or par les leucocytes granuleux (*Le sang*, 1934, n° 6, p. 719).
- FITZ-HUGH. — Drug idiosyncrasy with special reference to amidopyrine as cause of agranulocytic angina (*Annals of internal Medicine*, août 1934, p. 148-155).
- FITZ-HUGH et KRUMBHAR. — Hyperplasie myéloïde dans l'agranulocytose (*Ann. Journal of Med. Sc.*, janvier 1932).
- FORESTIER (J.). — La chrysothérapie dans les rhumatismes chroniques (Rapport de la séance du 13 mars 1933 de la Ligue Française contre le rhumatisme).
- FOURCADE. — Les accidents thérapeutiques de la chrysothérapie (*Thèse Montpellier*, 1930).
- FURIC. — Les accidents des sels d'or. Considérations pharmacologiques, cliniques, pathogéniques et thérapeutiques (*Thèse Paris*, 1934).
- HABERFELD et RUDOLPH (M.). — Agranulozytose nach Spirozia im Verlauf einer Angina lymphocythaemia. *Wien. Klin. Woch.*, 1933, p. 942).
- HINAULT (V.) et MOLLARD (H.). — Le traitement aurique de la tuberculose (*Vigot*, Paris 1934).
- HUGHES (T. A.) et SHRIVASTAVA (D. L.). — Blood changes following on injection of sanocrysin (sodium gold thiosulphate in pulmonary tuberculosis) (*Brit. M. J.*, 2, p. 248-249, 16 août 1930).
- JAUNEAU. — Les accidents de la médication aurique (*Thèse Paris*, 1931).
- JOHNSON. — A case of granulopenia following amidopyrine with

- two recurrences (*Journ. of Am. Med. Ass.* 27 octobre 1934, p. 1299).
- JULLIEN (W.). — Remarques sur les modifications sanguines au cours de la chrysothérapie (*Rev. de la tuberculose*, n° 2, février 1934, Séance du 9 décembre 1933).
- KNUDSEN. — Agranulocytosis originating after small doses of amidopyrine, with recovery (*O. Knudsen*, p. 923).
- KRACKE (R.). — La production expérimentale de l'agranulocytose (*Am. J. Clin. Path.*, 11 janvier 1932).
- LAIGNEL-LAVASTINE et REYT. — Accidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie (*Le sang*, n° 4, 1932, p. 452-455).
- LANDÉ (D.). — Influence favorable du solganal sur les infections insidieuses persistantes (*Münch. med. Wschr.*, 1927, n° 27, p. 1132).
- LEBEUF (F.), MOLLARD (H.) et PAVIE (P.). — La phase de saturation dans la chrysothérapie (*Lyon Médical*, n° 40, 4 octobre 1931).
- LEBEUF (F.) et MOLLARD (H.). — Les sels d'or en dermatologie et en syphiligraphie (Masson, Paris, 1932).
- LEBLANC (M.) et STEFANESCO. — Recherches expérimentales sur la toxicité des sels d'or (*Soc. d'études scient. sur la tuberculose*, 10 mars 1934, *Revue de la tuberculose*, mai 1934, p. 522-526).
- MADISON (F.), SQUIER (T.). — Primary granulocytopenia after administration of benzene chain-derivatives (*J. Am. Med. Ass.*, 23 décembre 1933, p. 2076).
- MADISON (F.) et SQUIER (T.). — The etiology of primary granulocytopenia (*J. Am. Med. Ass.*, 10 mars 1934, p. 755).
- MOLLARD (H.). — Les sels d'or en suspension huileuse dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (*La Presse médicale* n° 20, 10 mars 1934, p. 395).
- MOOLGAARD (H.). — Chemiotherapy of tuberculosis (Copenhagen, 1926).
- MOUQUIN et FLEURY. — Syndromes agranulocytaires frustes suivis de guérison chez 2 syphilitiques traités l'un par le novarsénobenzol, l'autre par le bismuth (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 31 mai 1929, p. 693-699).
- PAVIE (P.), MOLLARD (H.) et LEFÈVRE (P.). — Études des modi-

- fications sanguines au cours de la chimiothérapie par les composés auriques (*Revue de la Tuberculose*, t. XIII, n° 8, oct 1932).
- PAVIE (P.) et MOLLARD (H.). — Modifications de la formule leucocytaire au cours des accidents du traitement aurique (*Lyon Médical*, 16 octobre 1932, p. 405).
- PLUM (P.). — Experimental investigation of amidopyrine as cause of agranulocytosis. Six new fatal cases (*Ugeskrift for Laeger*, août 1934, p. 916).
- PLUM (P.). — L'agranulocytose due au pyramidon (*The Lancet*, 5 janvier 1935).
- PLUM (P.). — L'amidopyrine cause d'agranulocytose (*Ugeskrift for Laeger*, 1934, 96, p. 916-923).
- POUZIN-MALÈGUE. — Agranulocytose arsenicale (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 21 décembre 1928, p. 1786).
- ROBERTS (R.) et KRACKE. — Classification. cases and comments illustrating granulopenic trend from 8000 blood counts in the South (*Am. Int. Med.*, 40-51, juillet 31).
- SABRAZÈS et SARIC. — Angines lymphomonocytaires. Agranulocytoses, leucémies leucopéniques (Masson, Paris, 1935).
- SAYÉ. — Crisoterapia de la Tuberculosis (Barcelone, 1933).
- SCHULTZ et JACOBOWITZ. — Nenere Erfahrungen über Agr. (*Münch. Med. Woch.*, 1928).
- SECHER (Knud). — Le traitement de la pleurésie par la sanocrysine (*Ugeskrift for Laeger*, n° 43, 25 octobre 1934).
- SECHER (Knud). — Les états hémorragiques post-auriques (*Sang*, n° 8, p. 839-843, 1934).
- STEFANESCO (V.). — Contribution à l'étude de la toxicologie de l'or (Thèse de doctorat en pharmacie, Paris 1933).
- TIFFENEAU. — La Pharmacologie en 1932 (*Paris Médical*, 16 juillet 1932).
- TZANCK (A.). — Immunité, intolérance, biophylaxie (Masson, Paris, 1932).
- TZANCK (A.). — La notion de terrain. Son importance doctrinale (*Presse médicale*, n° 16, 24 février 1934, p. 315).
- VIDEBECH (H.). — Agranulocytose chez des malades traités par l'amidopyrine (*Ugeskrift for Laeger*, 1934, 96, p. 225).
- VIGNATI (J.), HRADISTE (Ch.) et SKALAK (V.). — L'hyposulfite

- de soude contre les accidents de la chrysothérapie (*Presse médicale*, n° 11, 7 février 1934, p. 213).
- WATKINS. — Le rôle possible des barbituriques et de l'amidopyrine dans les états leucopéniques (*Proc. staff. meet. Mayo Clinic.*, 22 novembre 1933).
- WEIL (P. E.). — Le grand purpura hémorragique d'origine aurique (*Paris Médical*, 1<sup>er</sup> août 1931, p. 102).
- WEIL (P. E.) et GROSS (N.). — Les sels d'or organiques rendent le sang incoagulable (*Comptes rendus des séances de la Soc. de biol. de Paris, séance du 17 oct. 1931*, t. CVIII, p. 393-395).
- WEIL (P. E.) et BOUSSER. — Les états hémorragiques post-auriques (*Le sang*, n° 8, 1932).
- WEIL (P. E.) et BOUSSER. — Trois nouveaux cas d'accidents hémorragiques au cours de la chrysothérapie (*Le sang*, n° 7, 1932, p. 801).
- WEISSENBAACH (R. J.), FRANÇON (F.) et PERLÈS (L.). — Les accidents de la chrysothérapie. Leur prévention et leur traitement (*Le journal médical français*, janvier 1935).
- ZUNZ. — Traité de pharmacologie.

---

IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE  
SAINT-AMAND (CHER). FRANCE. — 3-10-1935

---





1111

